

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

*На правах рукописи*

**Лесная Анастасия Сергеевна**

**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОМОЛЕКУЛ И  
ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ У  
ЖЕНЩИН ДВУХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ИНСОМНИЕЙ В  
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

3.3.3. Патологическая физиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата биологических наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН,

Заслуженный деятель науки РФ  
*Колесникова Любовь Ильинична*

**Научный консультант:**

доктор биологических наук

*Семёнова Наталья Викторовна*

Иркутск - 2022

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Современные представления о процессах свободнорадикального окисления.....	13
1.2 Роль тиол-дисульфидной системы в антиоксидантной защите.....	19
1.3 Климактерический период как причина метаболических изменений.....	23
1.4 Нарушения сна у женщин в климактерическом периоде: основные понятия.....	29
1.5 Современные представления о развитии окислительного стресса у женщин в климактерическом периоде с нарушениями сна.....	32
1.6 Этнические аспекты нарушений сна у женщин в климактерическом периоде.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	39
2.1 Дизайн исследования.....	40
2.2 Характеристика исследуемых групп.....	44
2.3 Методы исследования.....	49
2.3.1 Анкетирование.....	49
2.3.2 Инструментальные методы.....	49
2.3.3 Лабораторные методы исследования.....	50
2.3.4 Методы статистической обработки данных.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	54
3.1 Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в контрольных группах женщин русского и бурятского этноса в зависимости от фазы климактерия.....	54
3.2 Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русского и бурятского этноса в зависимости от наличия инсомнии.....	60

3.3 Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии в разных фазах климактерия.....	62
3.4 Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии в разных фазах климактерия.....	70
3.5 Математические модели для оценки наличия инсомнии в зависимости от фазы климактерия на основе наиболее информативных показателей окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	82
ВЫВОДЫ.....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

В процессе онтогенеза результатом возрастных изменений в репродуктивной системе женщин является наступление климактерического периода. Во время климактерия изменения гормонального фона определяются не только недостатком эстрогенов, но и снижением концентрации мелатонина, что, в свою очередь, является одной из причин развития сомнологических расстройств в данном возрастном периоде (Kolesnikova L. et al., 2013; Toffol E. et al., 2014).

В настоящее время в научной литературе встречается достаточное количество работ, изучающих метаболические изменения в организме при сомнологической патологии, среди которых определенный интерес представляет изменение характера свободнорадикального окисления различных биосубстратов при инсомнии. Достаточно много работ при нарушениях сна посвящено изучению процессов перекисного окисления липидов (Nachul de Campos H. et al., 2006; Мадаева И.М., 2009; Liang B. et al., 2013; Passali G. et al., 2015), в том числе у женщин с менопаузальным статусом (Gulec M., et al., 2012; Semenova N.V., et al., 2019). Тем временем процессы окисления белков исследованы недостаточно и только при синдроме обструктивного апноэ сна (Lim PS et al. 2009, Vatansever E. et al. 2011, Celec P et al. 2013, Horps E. et al. 2014). Кроме того, представляет интерес определение конечных продуктов гликирования – AGEs, накопление которых является результатом нарушений углеводного обмена, что может быть следствием инсомнических расстройств, так как последние ассоциируют с развитием инсулинорезистентности (Rawat A. et al., 2019; So-Ngern A. et al., 2019). Также до сих пор не показана степень повреждения нуклеиновых кислот, маркером чего является уровень 8-ОН-2'-деоксигуанозина (8-ОНdG), представляющего собой конечную форму окисленных гуаниновых оснований, которая не подвергается дальнейшей утилизации (Ланкин В.З. и др., 2018).

Помимо вышеперечисленного, интересным представляется вопрос о возможности развития карбонильного стресса при нарушениях сна в

климактерии. Ведь известно, что в условиях свободнорадикальной патологии большинство продуктов окисления являются карбонильными производными, накопление которых приводит к развитию карбонильного стресса и в конечном итоге может усугублять течение климактерического синдрома за счёт дополнительной окислительной и токсической нагрузки (Меньщикова Е.Б. и др., 2017).

Предполагается, что наиболее мощным путем детоксикации электрофильных молекул, в том числе активных карбонильных соединений, является их ферментативное связывание с глутатионом в глутатионтрансферазной реакции (Давыдов В.В., 2014). Исследуя генетическую составляющую фермента глутатион-S-трансферазы была обнаружена специфичность в отношении встречаемости *T*-аллеля соответствующего гена у представителей разных этносов, а также его функциональных/нефункциональных генотипов, что предполагает генетически детерминированный характер ответа компенсаторной системы глутатиона (Semenova N.V., et al., 2019). В итоге полагается, что формирование карбонильного стресса может быть следствием изменений в работе как самой тиол-дисульфидной системы, так и этнически обусловленной активностью ее ферментов.

К тому же, опираясь на исследования последних лет, стало известно, что процессы свободнорадикального окисления, как в норме, так и при патологии протекают с различной интенсивностью также в зависимости от этнической принадлежности испытуемых (Первушина О.А., 2013; Цыренов Т.Б., 2013; Даренская М.А., 2014; Курашова Н.А., 2017; Даржаев З.Ю., 2017). В том числе этнические особенности были установлены при нарушениях сна на примере женщин русского и бурятского этносов, что необходимо учитывать при проведении исследовательской деятельности (Семёнова Н.В., 2018).

Таким образом, изучение процессов свободнорадикального окисления, затрагивающих молекулы липидов, белков, углеводов, нуклеиновых кислот, а также изучение состояния тиол-дисульфидной системы при нарушениях сна в климактерии у женщин различных этнических групп позволит получить

совокупность данных, наиболее полно отражающих течение свободнорадикальных процессов при данной патологии для последующей разработки персонализированных методов коррекции и профилактики метаболических нарушений.

### **Цель исследования**

Раскрыть закономерности изменений параметров окислительного повреждения белков, липидов, ДНК и оценить в этом роль тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп с инсомнией в климактерическом периоде для патогенетического обоснования методов их коррекции и профилактики.

### **Задачи исследования**

1. Оценить параметры карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК у женщин европеоидной (русская этническая группа) и монголоидной (бурятская этническая группа) рас с инсомнией в климактерическом периоде.

2. Установить изменения в функционировании ферментативного и неферментативного звеньев системы глутатиона у женщин исследуемых этнических групп с инсомнией в климактерическом периоде.

3. Определить особенности окислительной модификации биомолекул и функционального состояния тиол-дисульфидной системы у женщин в зависимости от фазы климактерического периода, этнической принадлежности и наличия инсомнии.

4. Выявить наиболее информативные показатели окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин исследуемых этнических групп с разработкой на их основе диагностических моделей инсомнии в зависимости от фазы климактерия.

5. Патогенетически обосновать персонализированные подходы коррекции и профилактики окислительного/карбонильного стресса у женщин с инсомнией в период климактерия.

### **Научная новизна**

Доказано, что окисление белков, липидов, ДНК и состояние тиол-дисульфидной системы имеют этнические особенности и различаются между женщинами русского и бурятского этносов без инсомнии в климактерии: у женщин бурятского этноса в пери- и постменопаузе выявлены более высокие уровни AGEs, 8-OHdG, глутатион-S-трансферазы  $\pi$  и низкое содержание GSH в пери- и постменопаузе, а также более высокий уровень AOPP в перименопаузе по сравнению с женщинами русского этноса.

Новыми являются данные о параметрах карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК у женщин русского и бурятского этносов, заключающиеся в том, что инсомния у женщин русского этноса в климактерии ассоциирована с высоким уровнем 8-OHdG, а у пациенток бурятского этноса с высоким уровнем восстановленного глутатиона (GSH) и соотношением GSH/GSSG.

Впервые на основании исследования параметров карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК у женщин русского и бурятского этносов в разные фазы климактерия установлено, что в постменопаузе по сравнению с перименопаузой выше уровень конечных продуктов окисления белков (AOPP) в обеих этнических группах, а также выше активность глутатионредуктазы у женщин русского этноса.

Приоритетными являются данные, демонстрирующие изменение параметров окислительного/карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы у пациенток с инсомнией в зависимости от этнической принадлежности и фазы климактерия: у женщин русской этнической группы с инсомнией в перименопаузе повышены уровни AGEs, AOPP, активность глутатионредуктазы и соотношение GSH/GSSG при снижении уровня GSSG, а в постменопаузе отмечается

повышение уровня 8-OHdG. У женщин бурятской этнической группы с инсомнией независимо от фазы климактерического периода повышен уровень GSH и соотношение GSH/GSSG. При сравнении исследуемых показателей женщин с инсомнией между фазами климактерия были выявлены более высокий уровень 8-OHdG, GSSG и более низкая активность глутатионредуктазы и соотношения GSH/GSSG в постменопаузе по сравнению с перименопаузой у женщин русского этноса и более высокие уровни AOPP и соотношения GSH/GSSG в постменопаузе у женщин бурятского этноса.

По результатам дискриминантного анализа определены наиболее информативные показатели окислительного/карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы для каждой группы женщин с инсомнией. У женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе наиболее информативными показателями были конечные продукты окисления белков и гликирования, показатель окислительной модификации ДНК, окисленный глутатион и активность глутатионредуктазы; в постменопаузе - конечные продукты окисления белков, показатель окислительной модификации ДНК и активность глутатионредуктазы. У женщин бурятского этноса с инсомнией в перименопаузе наиболее информативными показателями были конечные продукты гликирования, восстановленный, окисленный глутатион и их соотношение; в постменопаузе - конечные продукты гликирования, окисленный глутатион и активность глутатионредуктазы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты диссертационной работы расширили существующие представления о характере окислительного/карбонильного стресса у женщин русского и бурятского этноса с инсомнией в разных фазах климактерия.

Получены новые сведения о наиболее информативных показателях окислительного/карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы, которые могут быть использованы в качестве дополнительного критерия для оценки предрасположенности к нарушениям сна в период климактерия у женщин



русского и бурятского этноса и служить основой для разработки персонализированного подхода к патогенетической антиоксидантной терапии в коррекции и профилактики окислительного/карбонильного стресса.

Материалы диссертационной работы рекомендованы к внедрению в учебные процессы кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «ИГМУ» МЗ РФ и кафедры физиологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «ИГУ», а также включены в работу Центра инновационной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутска.

Исследовательская работа проводилась в соответствии с тематическими планами НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в рамках фундаментального научного исследования №121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах», поискового научного исследования № АААА-А20-120120790029-5 «Поиск диагностических паттернов и прогностических маркеров ранних (додементных) когнитивных расстройств у больных с нарушениями сна в различных возрастных и гендерных группах», а также при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 20-415-380001 «Этногенетический маркер нарушений цикла "сон-бодрствование": шаг к персонализированной профилактике и коррекции старения у представительниц Иркутской области».

### **Методология и методы исследования**

Объектами исследования стали 264 женщины климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет. Все женщины прошли клинико-anamnestическое обследование, которое включало: сбор анамнеза, идентификацию этнической принадлежности с последующим отнесением женщин в группы русского или бурятского этноса, общеклиническое обследование, гинекологический осмотр с определением фазы климактерия. Выявление инсомнических расстройств устанавливалось методом анкетного опроса и полисомнографического

исследования (ПСГ) для определения испытуемых в основные и контрольные группы.

Для изучения параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы были использованы иммуноферментные (AGEs, 8-OHdG, глутатион-S-трансфераза  $\pi$ ), спектрофотометрические (AOPP, активность глутатионредуктазы), флуорометрические (GSH, GSSG) и статистические методы анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью методов описательной статистики, одномерного анализа с использованием параметрических и непараметрических методов тестирования гипотез, корреляционного анализа Спирмана и дискриминантного анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Интенсивность окислительной модификации биомолекул выше у женщин бурятской этнической группы независимо от фазы климактерия с компенсаторным повышением у них активности глутатион-S-трансферазы  $\pi$ .

2. Инсомния в постменопаузе ассоциирована с развитием окислительного стресса в обеих этнических группах с окислительным повреждением ДНК у пациенток русского этноса; развитием карбонильного стресса - у женщин русской этнической группы в перименопаузе.

3. Активация тиол-дисульфидной системы сопровождает инсомнию у пациенток бурятского этноса независимо от фазы климактерия и русского этноса в перименопаузе, что является патогенетическим обоснованием дифференцированного подхода к антиоксидантной терапии коррекции и профилактики у них окислительного/карбонильного стресса.

4. Математические модели на основе показателей карбонильного стресса, окислительной модификации ДНК и тиол-дисульфидной системы демонстрируют превалирование вклада прооксидантного звена у пациенток русского этноса и антиоксидантного компонента у пациенток бурятского этноса и позволяют с точностью от 77,63% до 90,7%

охарактеризовать пациенток с инсомнией в зависимости от фазы климактерия и этнической принадлежности.

### **Степень достоверности**

Результаты и выводы диссертационной работы обоснованы достаточным объемом проведенных исследований, с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США).

### **Апробация результатов**

Результаты диссертационной работы обсуждены и представлены на научных заседаниях Учёного совета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Основные результаты работы представлены на: IV Всероссийской научно-практической онлайн-конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2020 г.); 27th Annual Conference Free Radical Biology & Medicine (Orlando, 2020); XVI Байкальской международной научно-практической конференции «Современные возрастные и гендерные проблемы психосоматики» (Иркутск, 2021 г.); 23rd International Conference on "Oxidative Stress, Redox Homeostasis & Antioxidants" (Paris, 2021); Международном междисциплинарном семинаре «Благосостояние народа саами. Ценность репродуктивного здоровья и качества окружающей среды» (Апатиты, 2022 г.); Всероссийской междисциплинарной молодежной научной конференции «X Информационная школа молодого ученого» (Екатеринбург, 2022 г.); VIII Научно-практической конференции молодых учёных Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 2022 г.); V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск 2022 г.).

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключается в первичной обработке исследуемого материала, постановке и проведении методик исследования, обобщении и интерпретации полученных результатов, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и написании рукописи диссертации.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 14 работ, из которых 12 публикаций в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах индексируемых в базах Russian Science Citation Index, Web of Science и Scopus.

### **Объём и структура диссертационной работы**

Диссертационная рукопись изложена на 130 страницах машинописного текста. Работа включает в себя 10 рисунков и 11 таблиц; состоит из введения, глав "обзор литературы", "материалы и методы", "результаты и обсуждение", заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Список цитированной литературы включает 296 источников, из которых 127 на русском языке и 169 – на иностранных языках.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления о процессах свободнорадикального окисления

Состояние физиологического гомеостаза формируется из совокупности непрерывных процессов жизнедеятельности, направленных на сохранение окислительно-восстановительного равновесия в организме. Поддержание оптимальных условий для равновесного состояния определяет нормальное функционирование клеток, тканей, органов и всех систем организма. В ряде случаев состояние равновесия может сдвигаться за счет интенсификации свободнорадикальных процессов, вследствие чего происходит образование большого количества свободных радикалов (СР), накопление которых приводит к развитию свободнорадикальной патологии (Колесникова Л.И., 2017; Лоскутова Е.В., 2019).

Кратковременное увеличение свободных радикалов, вследствие интенсификации метаболических путей, является механизмом адаптационных процессов, а бесконтрольная гиперпродукция свободнорадикальных молекул вводит организм в состояние окислительного стресса. Таким образом, свободные радикалы могут являться как индукторами процессов адаптации, так и индукторами апоптоза, причиной которого становятся многочисленные повреждения клетки свободными радикалами (Колесникова Л.И., 1993; Мадаева И.М., 2009; Даренская М.А., 2014; Проскурнина Е.В., 2015).

Процессы свободнорадикального окисления состоят из обширного спектра окислительных реакций, в которых образуются различные молекулы свободных радикалов, такие как активные формы кислорода (АФК), азота (АФА), хлора (АФХ) и других галогенов (АФГ) (Молдогазиева Н.Т., 2020). В организме человека и животных основным источником образования свободных радикалов является кислород, поэтому при кислородной инициации велика вероятность развития окислительно-восстановительного дисбаланса. Генерация кислородных радикалов может происходить в различных структурах клетки, например в

цитозоле в результате генерации от ксантинооксидазы, в микросомах в реакциях окисления с участием цитохрома P-450, при самопроизвольном окислении гемоглобина, ферредоксинов, восстановленных цитохромом В<sub>5</sub> гидрохинонов, тетрагидроптеридинов, адреналина, лейкофлавинов, катехоламинов, тиолов, при радиоллизе воды в реакции Хабера-Вейса, а также в реакции Фентона между ионом 2-х валентного железа и перекисью водорода. Внеклеточное образование АФК происходит при участии лейкоцитов, а также в процессе фагоцитоза. Так же в инициации свободнорадикального окисления могут участвовать катион-радикалы молибдена, марганца, кобальта, железосерные кластеры (Чеснокова Н.П., 2006).

Регулярное образование небольшого количества радикальных молекул в процессах жизнедеятельности, составляет достаточно низкий стационарный уровень окисления в организме. Однако, при компенсации воздействия неблагоприятных факторов, посредством активации метаболических путей, в организме могут преобладать те или иные радикальные молекулы в зависимости от того, какой метаболический путь был активирован. Например, работа электрон-транспортной цепи митохондрий происходит непрерывно, как и образование её побочных метаболитов – АФК. К АФК относят супероксид анион-радикал ( $O_2^{\bullet}$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильный радикал ( $^{\bullet}OH$ ) и синглетный кислород ( $^1O_2$ ). Наивысшей реакционной способностью среди АФК обладает гидроксильный радикал ( $^{\bullet}OH$ ). Он может взаимодействовать с любым видом молекул, в частности с липидами мембран с образованием пероксидов (Новиков В.Е., 2014; Шумаев К.Б., 2017).

Интенсивно образующиеся в условиях окислительного стресса пероксиды могут вступать в реакцию с оксидом азота, окисляя его. В результате образуются нитриты, пероксинитриты и другие продукты нитрозилирования, которые являются цитотоксическими ядами (Рахманова О.В., 2018). Вместе с образованием цитотоксичных продуктов нитрозилирования, такие изменения как рост синтеза оксида азота, образование его активных форм и накопление побочных продуктов реакций с участием азота образуют континуум

азотметаболических нарушений, названный нитрозативным стрессом (Горшунова Н.К., 2018).

Под действием тех же пероксидов может происходить окисление Cl- и Br- с образованием активных форм этих элементов. Активные формы Cl- и Br- взаимодействуют с белками, липидами, углеводами, нуклеиновыми кислотами, нарушая их структуру и функции, а также образуя вторичные АФГ. Вместе с первичными АФГ, они вносят свой деструктивный вклад в баланс свободнорадикального гомеостаза (Панасенко О.М., 2018; Панасенко О.М., и др. 2020).

Наиболее изученным видом свободнорадикального окисления в организме являются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), исследования которых проводят при различных патологиях репродуктивной системы (Сутурина Л.В., 2002; Корнакова Н.В. и др., 2007, 2008; Колесникова Л.И. и др., 2012; Данусевич И.Н., 2014; Давыдов А.И. и др., 2021), сердечно-сосудистой системы (Рычкова Л.В., 2004; Kolesnikova L.I. et al., 2018; Гусева Е.С. и др., 2020), ожирении (Жук Т.В. и др., 2017; Darenskaya М.А., 2018; Никишова Т.В. и др., 2021), психосоматической патологии (Колесников С.И. и др., 2008; Япрынцева О.А. и др., 2019), беременности (Флоренсов В.В., 2005; Ахтамьянов Р.Р. и др., 2015; Морозова Н.И. и др., 2016), сахарном диабете (Занозина О.В. и др., 2010; Ланкин В.З. и др., 2018; Микаелян Н.П. и др., 2019) и др. Рост интенсивности свободнорадикальных процессов является основным условием для развития свободнорадикальной патологии. Увеличение интенсивности реакций проявляется вследствие воздействия неблагоприятных факторов и становится причиной развития цепных реакций окисления. Воздействию свободных радикалов подвергаются основные липиды плазмы крови (холестерин, триглицериды) и липиды мембран клеток и клеточных структур. В нормальных физиологических условиях мембранные липиды подвергаются незначительному окислению. Этот процесс способствует обновлению клеток организма и мембраносодержащих структур. Среди липидов, входящих в состав мембран, наиболее уязвимы те, что содержат ненасыщенные связи, то есть

полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). При окислении ПНЖК свободными радикалами образуются первичные продукты пероксидации – гидроперекиси липидов, неустойчивость которых приводит к мгновенному распаду этих соединений с образованием вторичных продуктов липопероксидации – альдегидов, кетонов, спиртов, эпоксидов (Gaschler M.M., 2017). Вторичные продукты окисления липидов менее реакционноспособны и более токсичны, поэтому важно их скорейшее инактивирование. Наиболее активно связываемым продуктом среди них является малоновый диальдегид (МДА). Реагируя с  $\text{NH}_2$ -группами белков и  $\text{NH}_2$ -группами фосфолипидов, диальдегид может образовывать сшивки между макромолекулами, что делает их токсичными и наделяет свойствами мутагенов и канцерогенов (Маханова Р.С., 2011). Поэтому многие авторы сходятся во мнении, что высокое значение показателя уровня МДА является информативным маркером окислительного стресса (Bahinipati J., 2016; Иванча К.А., 2017; Кузина Т.В., 2020). Однако уровень МДА измеряют в реакции связывания с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), которая также реагирует и с другими соединениями и в результате измеряется не только концентрация МДА, но и все ТБК-активные продукты (ТБК-АП). В таком случае некоторые авторы предлагают в качестве маркера ПОЛ измерять уровень 8-изопростана, который является изомером простагландина  $\text{F}_2$  и его образование прямо пропорционально уровню окислительной деструктуризации мембран в результате воздействия свободных радикалов (Herasymchuk N., 2018). Конечными продуктами в каскаде липопероксидных реакций являются основания Шиффа, а также ряд газообразных соединений (этан, этилен, пентан) (Iriskulov V.U., 2019).

При дестабилизации свободнорадикальных процессов, разрушительный характер окисления отражается не только на мембранных компонентах клетки, но и на структуре белков (Лысенко В.И., 2020). Окислительную модификацию белков (ОМБ) можно выделить, как следующую ступень прогрессирования окислительного повреждения в организме. Объясняется это тем, что не только свободные радикалы, но и продукты липопероксидации вступают в реакцию с аминокислотными остатками белков, нарушая их структуру и функции,



следовательно, при интенсификации ПОЛ активация процессов окисления белков будет регулироваться по принципу прямой связи (Луцак В.И., 2007; Марсянова Ю.А., 2016). Следует также подчеркнуть, что процессы окисления белков не имеют цепных реакций, по сравнению с перекисным окислением липидов. В силу широкой природной распространенности белковых структур и стабильности продуктов их окисления, оценка окислительной модификации протеинов также считается надежным маркером оксидативного повреждения (Amrita J., 2016).

Доказан интересный факт, что в реакциях свободнорадикального окисления аминокислотных остатков белков функционирует принцип цикличности. Он предполагает восстановление окисленных групп белков за счет тех же свободных радикалов. Например, способность восстановления метионина в белках требует участия в реакции АФК, что приводит к уменьшению их общего уровня в организме и может принимать адаптивный характер в условиях окислительного стресса. Таким образом, в случае интенсификации процессов окисления, подобные адаптивные механизмы не способны расходовать обилие свободных радикалов, из-за чего белки активно подвергаются деструктуризации (Stadtman E.R., 2006).

Свободнорадикальное окисление белков с последующей их модификацией, приводит к образованию окисленных белковых продуктов, а также карбонильных производных (альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты), при накоплении которых развивается состояние карбонильного стресса (Amrita J., 2016; Шемякина Н.А., 2017; Даренская М.А. и др., 2021). Карбонильные продукты токсичны, они обладают способностью образовывать различные аддукты с белками, липидами, нуклеиновыми кислотами расширяя спектр повреждений свободнорадикальной патологии. Из этого следует, что высокое содержание альдегидных продуктов, как и выраженность карбонильного стресса, напрямую зависит от интенсивности процессов свободнорадикального окисления (Давыдов В.В. и др., 2014). Однако, увеличение продуктов окисления белков (advanced oxidation protein product – АОРР) может приобретать физиологический характер, например с возрастом, что

следует учитывать при исследовании возрастассоциированных заболеваний (Stadtman E.R., 2006).

АОРР в преобладающем большинстве включают битирозиновые сшивки отдельных молекул белков, галогенированные аминокислоты белков, продукты нитрования (нитротирозин), карбонильные группы белков (или белковые карбонилы) – один из основных типов их окислительной модификации. Стабильной модификации подвергаются в основном долгоживущие белки, такие как коллаген, кристаллин, эластин и другие. В этом случае модифицирующим агентом выступают не только карбонильные производные окисления липидов (МДА, 4-гидрокси-2-ноненаль (4-HNE), акролеин) и белков (глиоксаль (GO), метилглиоксаль (MGO)), но и глюкоза наряду с другими сахарами, которые подверглись окислению (Вавилова А.А., 2017).

Гликирование может протекать с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами с образованием АФК, что вызывает потенциальное повреждение генома, протеома и липидома (Moldogazieva N.T., 2019). В конечном итоге образуются продукты усиленной гликации (advanced glycation end products – AGEs) и их накопление действует как ключевые медиаторы при многих заболеваниях, а также приводит к гликационному (сахарному) стрессу (Saeed M., 2020).

Патологические пути образования AGEs запускаются в условиях гиперпродукции АФК. Рост численности образовавшихся AGEs стимулирует провоспалительную систему рецепторов к ним AGE-RAGE. Активность этой системы дополнительно интенсифицирует образование АФК, замыкая порочный круг, в результате которого окислительная нагрузка на организм возрастает. Поэтому такие соединения, как AGEs могут быть не только продуктами, но и факторами окислительного стресса (Merhi Z., 2014).

Самыми значительными повреждениями свободных радикалов являются изменения в структуре нуклеиновых кислот. Это могут быть множественные разрывы цепей, фрагментация рибозы или дезоксирибозы, модификации нуклеиновых оснований (Узбеков М.Г., 2015). Самым неустойчивым к окислению

основанием является гуанозин, имеющий низкий окислительный потенциал. В гуанозиновом основании окислению подвергается ковалентная связь С-8 гуанина с генерацией 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-OHdG). Среди многих маркеров окислительного повреждения ДНК показатель 8-OHdG является одним из наиболее исследованных и часто обнаруживаемым соединением в ядерной и митохондриальной ДНК (Щелчкова Н.А., 2013; Невредимова Т.С. и др., 2014; Asworth I.N., 2017; Круско О.В., 2021). 8-OHdG и продукты его окисления обладают способностью связывать водород с аденином, что в результате приводит к изменениям на уровне генома клетки путём трансверсии GC → TA (Ногі А., 2010). Этот тип мутации считается одной из самых крупных соматических мутаций, широко встречающейся при развитии онкологических заболеваний, метаболических нарушений, а также количество данных мутаций накапливается с возрастом, поэтому является важной причиной начала старения (Molenaar J.C., 2003; Nour E.M., 2018).

Таким образом, окислительные процессы не проявляют специфичности к субстратам окисления, поэтому их интенсификация может приводить к множественным молекулярным нарушениям, отражающимся на жизнедеятельности клеток и организма в целом.

## **1.2 Роль тиол-дисульфидной системы в антиоксидантной защите**

Для поддержания физиологического уровня окисления и реализации процессов адаптации в организме существует система, подавляющая окислительные процессы, называемая системой антиоксидантной защиты. Одними из основных составляющих в ней являются компоненты тиол-дисульфидной системы, где центральное место занимает трипептид глутатион (Борисенок О.А., 2019).

Глутатион в клетке имеет неоднородную компартиментализацию и может находиться в восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG) формах (Scire A., 2019). Соотношение форм глутатиона применяется для оценки восстановительного потенциала организма, который в норме составляет не более

1% GSSG от общего количества глутатиона в клетке (Калинина Е.В., 2014). Безусловно, важнейшей биологической активностью обладает восстановленный глутатион, способный отдавать свободный электрон остатка цистеина агрессивным соединениям. Данное свойство позволяет ему взаимодействовать с  $H_2O_2$  и другими гидропероксидами, образующимися в результате перекисного окисления липидов при воздействии свободных радикалов на ПНЖК. Таким образом, происходит обрыв перекисной цепи, приводящей к торможению цепных реакций липопероксидации, что впоследствии защищает от  $H_2O_2$ -индуцированного окислительного стресса (Гармаза Ю.М., 2016).

Для эффективного взаимодействия GSH с гидропероксидами в реакции используется фермент-катализатор глутатионпероксидаза. Всего в человеческом организме имеется 8 форм данного фермента, и делятся они на 2 группы: те, которые в активном центре имеют остаток цистеина (глутатионпероксидаза 5, 7, и 8), и те, у кого в активном центре содержится селеноцистеин (глутатионпероксидаза 1, 2, 3, 4, и 6). Глутатионпероксидазы с остатком селеноцистеина обладают большей антиоксидантной способностью, поэтому представляют наибольший интерес для научного сообщества. Такое разнообразие глутатионпероксидазы обусловлено её локализацией в клеточных структурах, функциями и некоторой специфичностью (Razygraev A.V., 2017; Ланкин В.З., и др. 2019; Шарапов М.Г. и др., 2021).

Глутатионпероксидазы представляют разную ценность для организма. Например, в эксперименте на мышах, имеющих нокаут гена глутатионпероксидаза 1, не выявлено ухудшений качества жизни или отклонений в фенотипе (Muller F.L., 2007), в то время как при нокауте гена глутатионпероксидаза 4 клетки становятся нежизнеспособными и подвергаются уничтожению по типу ферроптоза (Сао J.Y., 2016).

Активность глутатионпероксидазы зависит от уровня глутатиона. При активации свободнорадикального окисления уровень восстановленного глутатиона может снижаться, что влечет за собой снижение активности глутатионпероксидаз, и, наоборот, при активном синтезе или восстановлении

глутатиона, активность глутатионпероксидазы увеличивается вместе с ним (Толпыгина О.А., 2012). Прямая зависимость ферментов от уровня глутатиона утверждает его центральное звено в защитной системе.

Помимо защиты мембранных органоидов глутатион может связываться с группами цистеина белка образуя дисульфидную связь белок-SSG. Данный процесс является обратимым и возможен как с окисленной, так и с восстановленной формой глутатиона (Петрушанко И.Ю., 2020). Механизм глутатионилирования формируется в условиях окислительного стресса как защитная адаптация белков от окисления свободными радикалами (Орлов Д.С., 2015). Он позволяет снизить активность ферментных комплексов, тем самым сокращая количество АФК, концентрация которых при окислительном стрессе выше (Gibson G.E., 2000).

Защита белковых структур и нуклеиновых кислот может осуществляться посредством участия глутатиона в глиоксалазной системе. Здесь его функция заключается в утилизации конечных продуктов гликолиза, в том числе карбонильных соединений (Nikonov V.V., 2017). По некоторым данным конъюгация глутатиона с карбонильными соединениями может утилизировать до 60% этих продуктов (Давыдов В.В., 2003). Карбонильные продукты (глиоксаль, метилглиоксаль, глицеральдегид-3-фосфат) в силу своей высокой реакционной способности сильнее подвергают гликированию белковые структуры, чем восстанавливающие сахара в условиях гипергликемии, что, несомненно, отражается на интенсивности процессов гликирования и масштабах молекулярных повреждений (Муронец В.И., 2017).

Глутатион может вступать в реакции конъюгации с ксенобиотиками, продуктами перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, тем самым обезвреживая их. Катализатором этих реакций служит ряд ферментов – глутатион-S-трансфераз, имеющих разную аминокислотную последовательность, но выполняющие одинаковые для этой группы изоферментов функции. Основным свойством, как упоминалось выше, является их катализаторная функция в реакциях детоксикации. Осуществляется она по

разным механизмам, таким как инактивация ксенобиотиков через конъюгацию с глутатионом, их некаталитическое связывание и восстановление гидропероксидов. Многообразие механизмов детоксикации служит основной причиной развития лекарственной устойчивости, которую ассоциируют с высокой экспрессией глутатион-S-трансферазы (Колесов С.А., 2016).

Глутатион-S-трансфераза может участвовать в синтезе простагландинов, глутатионзависимых реакциях изомеризации (малеилацетата до фумарилацетата), катализирование распада гидропероксидов, тем самым обеспечивая защиту от оксидативного стресса, регуляции клеточного цикла, сигнализации клетки, участие в межклеточном транспорте и хранении некоторых соединений, например гема, билирубина, гормонов, флавоноидов и жирных кислот (Oakley A.J., 2011). Также глутатион-S-трансферазе отводят особую роль в защите от нейротоксичности (Kim Y., 2017).

Активность глутатион-S-трансферазы, так же как и глутатионпероксидазы, регулируется содержанием глутатиона в клетке. При уменьшении последнего, глутатион-S-трансферазы могут образовывать комплексы с TRAF2 (фактором 2, связанным с рецептором TNF- $\alpha$ ). Данный комплекс приводит к инактивации активности глутатион-S-трансферазы, позволяет сохранять достаточный уровень фермента в организме, а по мере надобности распадаться для реализации его функций (De Luca A., 2014).

Для реализации защитных свойств организма следует поддерживать необходимый уровень глутатиона. Это возможно осуществить двумя способами. Первый способ предполагает синтез глутатиона из аминокислот: L-цистеина, L-глутаминовой кислоты и глицина. Реакция проходит в две стадии, на первой из которых синтезируется  $\gamma$ -глутамилцистеин ферментом  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазой, а на второй происходит присоединение молекулы глицина ферментом глутатионсинтазой (McCarty M.F., 2018). Другой способ представляет собой восстановление окисленного глутатиона с помощью фермента глутатионредуктазы, процессы функционирования которого состоят из восстановительного и окислительного этапа, в основе которых лежит реакция

типа «пинг-понг» (Gill S.S., 2013). На первом этапе, фермент в качестве донора электронов использует НАДФ-Н с дальнейшим переносом электрона на ФАД в активном центре фермента. В итоге НАДФ отделяется, а глутатионредуктаза восстанавливается. На втором этапе, электроны с глутатионредуктазы переносятся на молекулу GSSG, с образованием двух молекул GSH, в результате чего цикл замыкается, и глутатионредуктаза снова переходит в окисленное состояние (Deponte M., 2013; Krauth-Siegel R.L., 1998).

Глутатионредуктаза обладает высокой специфичностью к глутатиону, поэтому изначально считалось, что она катализирует только данный тип реакции, но в настоящее время известно об её участии в других реакциях восстановления дисульфидной связи (Колесникова Л.И., 2017). Глутатионредуктаза способна реагировать с металлсодержащими веществами (Saccoccia F., 2014) и ионами металлов  $Zn^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Ni^{2+}$  (Tandogan B., 2007), хинонами (Deponte M., 2013), флавоноидами (Elliott A.J., 1992) и соединениями мышьяка (Styblo M., 1997), ингибирующими её действие.

Физиологический уровень глутатиона носит индивидуальный характер и отличается у разных групп населения. Он может определяться возрастом (Смирнов Л.П., 2014; Павлинова Е.Б., 2019), полом (Колесникова Л.И. и др., 2013; Умнягина И.А. и др., 2019; Wang L., 2020), а также национальностью (Курашова Н.А., 2017; Семёнова Н.В., 2019; Эрдман В.В. и др., 2019; Лузина Ф.А. и др., 2020), что следует учитывать при изучении состояния антиоксидантного звена.

### **1.3 Климактерический период как причина метаболических изменений**

Климактерический период является неотъемлемым этапом жизни женщин, характеризующийся возрастными изменениями репродуктивной системы, которая одна из первых сталкивается с процессами старения (Li Q., 2012). Период климактерия состоит из двух основных стадий: перименопаузы и постменопаузы. Стадия перименопаузы включает в себя менопаузальный переход с началом вариабельности менструального цикла, менопаузу и год после её наступления. Вместе с колебаниями менструального цикла, в стадии перименопаузы

формируются первые метаболические изменения, связанные с угасанием репродуктивной системы. Период постменопаузы характеризуется полным отсутствием менструаций с сохранением, а часто и дальнейшим развитием метаболических отклонений, в результате которых, формируется менопаузальный окислительный стресс (Sanchez-Rodríguez M.A., 2012).

Модификация метаболических путей в период менопаузы может приводить к критическим отклонениям метаболизма, которые в 80% случаев являются причиной развития нарушений и патологий в данном периоде женщин (Kumar S., 2010; Gracia C.R., 2018; Lumsden M.A., 2019). С началом климактерия, прежде всего, перестраивается гормональный фон, где особое внимание уделяется снижению уровня репродуктивных гормонов - эстрогенов (Бримжанова А.А., 2018). Эстрогены имеют три формы, различные по количеству гидроксильных групп: эстрон (E1), эстрадиол (E2), и эстриол (E3). Известно, что в период перименопаузы преобладает эстрадиол, а в постменопаузу эстрон (Шестакова И.Г., 2015). Вариабельность уровня эстрогенов в первую очередь влияет на работу репродуктивной системы, но также может отражаться на сердечно-сосудистой (Kander M.C., 2017) и костной системе (Bonaccorsi G., 2018), участвовать в усилении системного воспаления, что способствует развитию нейродегенеративных заболеваний (McCarthy M., 2020).

Важной особенностью эстрогенов является их участие в регулировании окислительно-восстановительного баланса в организме, которое реализуется несколькими способами. Во-первых, эстрогены могут проявлять себя как антиоксиданты, т.е. выполнять функцию восстановителя, отдавая электрон свободнорадикальным молекулам (Антимонова О.И., 2012). Во-вторых, эстрогены могут ингибировать 8-гидроксилирование гуанина, предотвращая тем самым окисление ДНК (Amrita J., 2016). В-третьих, эстрогены могут воздействовать на экспрессию генов ферментов антиоксидантного звена, увеличивая, таким образом, общий антиоксидантный ответ (Cervellati C., 2016). В-четвертых, свойства эстрогенов могут приобретать противоположный эффект и воздействовать на организм с прооксидантной позиции, приводить к разрыву



генетического материала, образованию аддуктов ДНК и окислению азотистых оснований (Kumar S., 2010).

Определяемая функция эстрогенов (окислительная или восстановительная) зависит от группы малоизученных факторов, но, тем не менее, известно, что имея в составе катехол, эстрогены обладают прооксидантоподобным действием (Amrita J., 2016). Вероятно, данная особенность является причиной проявления редокс-противоположных эффектов при коррекции уровня окисления у климактерических женщин эстрогенными препаратами (Nii S., 2016). Однако в преобладающей части работ применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в климактерии имело положительный эффект и сопровождалось снижением количества продуктов окисления ДНК и липидов, а также увеличением пула глутатиона (Telci A., 2002; Kim H., 2011; Escalante Gomez C., 2013). Влияние на окисление белков обнаружено не было, но уровни карбонильных групп белков достоверно снижались (Polac I., 2012). Судя по известным фактам, гипоэстрогения создаёт дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе в организме женщин, которая в дальнейшем может приводить к развитию окислительного стресса (Zitnanova I., 2011; Семёнова Н.В., 2014).

Кроме гипоэстрогении существенный вклад в развитие окислительного стресса в менопаузальном периоде вносят изменения антиоксидантного звена, среди которых уровни компонентов антиоксидантной защиты, такие как ретинол,  $\alpha$ -токоферол, GSH, супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза снижаются, а значение показателя GSSG увеличивается (Kolesnikova L.I. et al., 2015). Показано, что состояние общего антиоксидантного статуса может увеличиваться в постменопаузе в сравнении с группой пременопаузы (Ramírez-Exposito M.J., 2014) и репродуктивным периодом (Montoya-Estrada A., 2020), но уменьшаться в сравнении с группой перименопаузы (Zovari F., 2020).

Метаболические сдвиги окислительно-восстановительного характера оценивают по параметрам, отражающим разнонаправленные пути окисления. Наиболее востребованным в изучении является путь окисления липидных субстратов, в котором оценивают маркеры перекисного окисления липидов. Так,

при исследовании показателей женщин репродуктивной фазы и перименопаузы выявлены более высокие значения субстратов с сопряженными двойными связями (Дв. Св.) и диеновых конъюгатов (ДК) у женщин в перименопаузе. При переходе женщин в стадию постменопаузы уровень данных показателей нарастает по мере длительности климактерия. Вместе с тем отмечается увеличение гидроперекисей липидов и МДА в группе постменопаузы по сравнению с женщинами репродуктивного возраста (Колесникова Л.И., 2016; Montoya-Estrada A., 2020).

Сопоставляя фазы климактерия, в группе постменопаузы наблюдается снижение уровня гидроперекисей липидов и ДК (Victorino V.J., 2013; Колесникова Л.И., 2016). О достоверности показателей конечных продуктов липопероксидации сложно сделать однозначные выводы. Например, в одной работе уровень МДА увеличивался в постменопаузе (Zovari F., 2020), а в другой его значение не изменялось, хотя данный показатель авторы измеряли разными методами (Victorino V.J., 2013). Аналогичные расхождения достоверности встречаются и в результатах значений ТБК-АП (Семёнова Н.В., 2019; Sanchez-Rodriguez M.A., 2019). Тем не менее, концентрация липидных медиаторов (8-изопростана и его метаболита 15-оксо-дигидро-простагландина) была выше у женщин в постменопаузе относительно группы перименопаузы, что прямо отражает увеличение окисления липидов свободными радикалами по мере длительности климактерия (Helmersson J., 2002).

Помимо процессов липопероксидации в континууме реакций, ведущих к развитию окислительного стресса (ОС), изучают путь свободнорадикального окисления белков. Результаты одних авторов показывают повышение уровня окисления белков у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе (Cakir T. et al., 2016). У других авторов значительной разницы между группами пери- и постменопаузы не обнаружено (Sanchez-Rodriguez M.A., 2019; Victorino V.J., 2013), но сравнение показателей группы репродуктивного возраста с группой постменопаузы показало у последней более высокие уровни карбонильных белковых групп, которые отражают усиление их окислительной модификации в данном периоде (Montoya-Estrada A., 2020).

Обусловленные эстрогенным дефицитом, метаболические нарушения в климактерии могут приводить к дисрегуляции метаболизма липидов. В большей части работ показано снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и увеличение значений триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также общего уровня липидных показателей в менопаузальных группах, приводящих к образованию гиперлипидемии (Polotsky H.N., 2010; Saha K.R., 2013; Wang N., 2016; Семёнова Н.В. и др., 2018; Ambikairajah A., 2019). Недавно проведенный мета-анализ показал отсутствие различий ХС ЛПВП между группами климактерия при увеличении остальных показателей липидного профиля (Li H., 2021). Но встречаются и такие работы, в которых различий в липидном профиле вовсе не обнаружено (Zhou J.L., 2010). Гиперлипидемия, являющаяся результатом менопаузы, способствует интенсификации окислительных процессов, за счёт использования образовавшихся липидных молекул в качестве субстратов окисления. Эта взаимосвязь подтверждается наличием прямой корреляции между показателями липидного профиля и процессами липопероксидации в климактерии (Семёнова Н.В., 2018). Также известно, что в перименопаузе липидный обмен ассоциирован с возрастом и гормональным статусом женщин (Волков В.И., 2013).

Наряду с нарушением липидного обмена, в период климактерия модифицируется метаболизм углеводов, а именно, искажается метаболический ответ на инсулин, вследствие чего развивается инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, толерантность к глюкозе и увеличивается гипергликемия натощак (Недогода С.В., 2014). Даже у здоровых женщин в постменопаузе наблюдается легкая степень инсулинорезистентности, что, по-видимому, возникает из-за дефицита эстрогенов, действие которых улучшает чувствительность к инсулину (Lindheim S.R., 1994). Таким образом, наступление климактерического периода вносит изменения в углеводный обмен, что приводит к повышенной углеводной нагрузке и отложению углеводов в виде жира (Stevenson J.C., 2019).

Без должной утилизации редуцирующие углеводы, в частности глюкоза, взаимодействуют с аминокеттогруппами белков, липидов и нуклеиновых кислот по типу реакции Майяра, результатом которой является образование и накопление AGEs, общепризнанных медиаторов увеличения окислительного стресса (Pertynska-Marczewska M., 2017). Данный тип реакции активируется при физиологическом старении и активно протекает в условиях гипергликемического, воспалительного и окислительного стресса, сопровождающим многие патологические состояния, в том числе патологическое течение климактерия (Yamagishi S., 2015).

Различными исследованиями была продемонстрирована взаимосвязь циркулирующего уровня AGEs с инсулинорезистентностью (Tan K.C., 2011) и липидным профилем (Merhi Z., 2014), а также было установлено, что накопление данных продуктов является фактором риска развития остеопороза (Yang D.H., 2014) и сердечно-сосудистых заболеваний в менопаузе (Pertynska-Marczewska M., 2015). В качестве преобладающего продукта гликирования некоторые авторы рассматривают пентозидин (Chao P.C., 2010), однако оценка его концентрации между группами климактерия не показала достоверных различий (Takahashi M., 2000).

Известно, что возрастные нарушения сопровождаются накоплением ДНК повреждений, являющихся важной причиной биологического старения (Molenaar J.C., 2003). С точки зрения зарубежных коллег, биологическое и репродуктивное старение могут быть взаимосвязаны через общие генетические факторы и первое, в результате дисфункциональной репарации ДНК, приводит к наступлению второго, то есть менопаузы (Laven J.S., 2015). Точно утверждать о накоплении ДНК повреждений как о причине репродуктивного старения ещё рано, ведь исследований в данной области крайне мало, но, установленным фактом является высокий уровень 8-ОН-деоксигуанозина (8-OHdG) у женщин в постменопаузе относительно женщин репродуктивного возраста, а также уровень 8-оксо-2-дезоксигуанозина (8-oxodG) с поправкой на возраст (Nakano M.Y., 2003; Rossner P. Jr., 2006; Sakano N., 2009).

Подводя итоги вышесказанного можно заключить, что наступление менопаузы представляет собой критический период в жизни женщин, поскольку развивающийся дефицит эстрогенов является пусковым механизмом для развития метаболических нарушений, нарастающих по мере длительности климактерия (Doshi S.B., 2013).

#### **1.4 Нарушения сна у женщин в климактерическом периоде: основные понятия**

Нарушения сна присущи людям всех возрастных групп, однако, с возрастом их встречаемость в популяции увеличивается, что особенно выражено у женской половины населения (Лысова Е., 2015; Частоедова Е.В., 2019; Полуэктов М.Г., 2020). Гендерная акцентуация основывается на представлении о том, что данный вид нарушений у женщин ассоциирован с наступлением климактерического периода (Мадаева И.М., 2012; Baker F.C., 2018).

Как показывают результаты исследований, в период менопаузы проблемы сомнологического характера выявлены у 25-50% женщин (Owens J.F., 1998; Krystal A.D., 1998), а с нарастанием климактерического периода встречаемость возрастает до 50-60%, среди которых чаще встречаются нарушения, представленные инсомнией и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) (Kravitz H.M., 2018; Дикке Г.Б., 2019; Gava G., 2019). В конечном итоге возрастное снижение активности функционального состояния мозга и его взаимообусловленность с континуумом сон-бодрствование приводит к преждевременному старению с проявлениями нейродегенерации (Мадаева И.М. и др., 2021).

Ведущей причиной нарушений сна в климактерии является изменение гормонального фона, основанное на дефиците секреции половых стероидов, ведь чувствительные к ним рецепторы расположены в различных областях мозга, принимающих участие непосредственно и в регуляции процессов сна. Так, рецепторы к половым гормонам обнаружены в эпифизе, в связи с этим их расположение формирует обратную связь между половыми стероидами и

гормоном эпифиза – мелатонином, одной из основных функций которого является регуляция циркадного ритма, что определяется его общей концентрацией и секрецией в течение суток (Kuznetsov V.V., 2019). Известно, что с возрастом, а также с наступлением менопаузы физиологическая концентрация мелатонина снижается (Наимов И., 1995; Kolesnikova L.I., 2013; Дружинина А.А., 2020). В подавляющем большинстве случаев применение гормона эффективно в купировании симптомов климактерия (Chojnacki С., 2018; D'Anna R., 2017; Мадаева И.М., 2017; Chojnacki С., 2020), но есть исследование, в котором применение добавок мелатонина не показало терапевтического эффекта в лечении климактерических симптомов, что может быть связано с его высоким уровнем у исследуемой группы женщин (Yi M., 2021).

В настоящее время доказано, что дефицит эстрогенов в период менопаузы может снижать продолжительность сна, увеличивать время засыпания и ночные пробуждения (Eichling P.S., 2005; Kuznetsov V.V., 2019; Полуэктов М.Г., 2020). Половые гормоны принимают участие в различных нейромедиаторных системах мозга, (холинергическая, серотонинергическая, дофаминергическая, норадренергическая и т. д.) весьма важных для поддержания процессов сна, бодрствования и гомеостаза в целом (Нодель М.Р., 2017). Влияние на процессы сна нейромедиаторных систем может быть не только прямым, но и опосредованным. Например, нарушение работы серотонинергической системы служит нейрохимической причиной формирующим депрессивное расстройство (Левчук Л.А., 2012; Семёнова Н.В., 2014). Как продемонстрировал обширный мета-анализ, депрессия достаточно часто сопровождается рядом сомнологических нарушений, а также данные нарушения способны усиливать друг друга (Левин Я.И., 2010), поэтому по некоторым наблюдениям у 75% людей с депрессией выявлены инсомнические расстройства (Скугаревская М.М., 2020). Также известно, что женщины чаще страдают серьезной депрессией и тревожными расстройствами, которые являются причиной развития инсомнии (Krystal A.D., 2003).

Достаточно часто климактерий сопровождается вазомоторными симптомами, среди которых нередко случаются приливы. Считается, что распространенность ночных приливов в менопаузе наблюдается у 60-80% женщин и сохраняется в среднем от 4 до 5 лет (Древаль А.В., 2018). По понятным причинам приливы нарушают качество сна, провоцируя ночные пробуждения (Stuenkel С.А., 2018), хотя по некоторым данным не каждая ночная вспышка связана с пробуждением (Nowakowski S., 2019). Это подтверждает исследование, в котором прямой связи между приливами и ночными пробуждениями не обнаружено (Gracia С.Р., 2018).

Половые стероиды способны изменять восприятие к боли, таким образом, что снижение их уровня приводит к снижению болевого порога и повышению восприятия боли. В результате повышенная болевая чувствительность создаёт такое комплексное расстройство как фибромиалгия. Периодические множественные боли нарушают поддержание сна, способствуют ночным пробуждениям и поверхностному сну, что также отражается на его качестве (Dias R.С.А., 2019).

Разнообразие функций отражающихся на процессах сна присуще прогестерону. Его способность ингибировать мозговую активность объясняет погружение испытуемых в глубокий сон при введении высоких доз гормона (Кузнецова И.В., 2018). Напротив, дефицит прогестерона приводит к легкой возбудимости, депрессивным состояниям и, как следствие, развитию инсомнических расстройств. Особую важность представляет свойство прогестерона выполнять функцию дыхательного аналептика, снижение которого приводит к нарушению работы мышц системы дыхания, что в свою очередь вызывает обструкцию дыхательных путей и развитие СОАС (Иловайская И.А., 2016).

Как можно наблюдать, высокая встречаемость нарушений сна в климактерии обусловлена разнообразием факторов их вызывающих. В частности, разновидность факторов патогенеза инсомнии позволило их разделить на 3 группы: предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие. Данная

модель получила название «3-х П» (Spielman A.J., 1987). Исследования последних лет показывают, что в период менопаузы большую роль играют провоцирующие факторы, а точнее гормональные и метаболические изменения, формирующиеся у женщин в данном жизненном периоде (Семёнова Н.В., 2018).

### **1.5 Современные представления о развитии окислительного стресса у женщин в климактерическом периоде с нарушениями сна**

Впервые ещё в конце XX века Reimund E. было высказано предположение о том, что сон обладает уникальной способностью защищать клетки мозга от воздействия церебральных свободных радикалов накапливающихся во время бодрствования (Reimund E., 1994). В подтверждение данной теории многими исследователями была обнаружена взаимосвязь процессов сна со свободнорадикальным гомеостазом, а также компонентами антиоксидантной системы, образующими механизм реализации защитной функции сна (Nekhoroshii A.A., 2009; Brown M.K., 2010).

В экспериментах на животных моделях с депривацией сна неоднократно установлено нарушение свободнорадикального гомеостаза, отражающее развитие окислительного стресса в головном мозге, области которого по-разному восприимчивы к окислительной нагрузке (Harkness J.H., 2019). В исследуемых областях мозга было выявлено изменение показателей антиоксидантной защиты (АОЗ), выражающееся в снижении активности СОД в гиппокампе и стволе мозга (Ramanathan L., 2002), снижении уровня GSH в гипоталамусе и таламусе (D'Almeida V., 1998) параллельно с повышением уровня GSSG (Ikeda-Sagara M., 2007; Mathangi D.C., 2012). Увеличение уровня GSH было обнаружено в коре, стволе и базальном отделе переднего мозга одновременно с увеличением глутатионпероксидазы в мозжечке и гиппокампе (Ramanathan L., 2010). Неравномерное развитие окислительного стресса в разных областях мозга может быть связано с рядом факторов, среди которых могут быть такие как воздействие факторов окружающей среды, генотип испытуемых, а также длительность депривации сна и другие малоизученные влияния (Семёнова Н.В., 2020). Однако



стоит учесть исследование с противоположным результатом, в котором какие-либо различия в показателях СРО при депривации сна обнаружены не были (Gopalakrishnan A., 2004).

Нарастающий окислительный стресс может быть не только следствием, но и причиной сомнологических расстройств, о чём свидетельствует двунаправленная связь между ними, установленная экспериментально (Hill V.M., 2018). Ответное влияние окислительного стресса основывается на повышенной чувствительности клеток мозга, принимающих участие в процессах сна, к окислению свободными радикалами из-за большого содержания в их мембранах основных субстратов окисления – ПНЖК. Соответственно повреждение мембранных структур приводит к гомеостатическим и функциональным нарушениям клеток, что вызывает угнетение их жизнедеятельности (Suer C., 2011). Также предполагается, что эндотелий капилляров сосудов головного мозга очень чувствителен к колебаниям уровня GSH, чем эндотелий более крупных сосудов. В связи с этим потеря баланса в отношении GSH/GSSG запускает сигнал апоптотической гибели клеток (Ciricu M.L., 2012). В результате при церебральном окислительном стрессе возникает потеря клеток в ключевых областях мозга, таких как черная субстанция, кора, гиппокамп и др. (Tenkorang M.A., 2018).

При изучении свободнорадикальных показателей у людей с инсомнией Liang B. с соавторами выявили повышение индекса окислительного стресса (OSI) на фоне снижения уровня параоксаназы (PON), арилэстеразы (ARE), общей антиокислительной активности (TAS) и увеличение общего окислительного статуса (TOS). Как сообщают авторы, исследуемые показатели не зависели от возраста, ИМТ и пола испытуемых. Но следует уточнить, что в контрольной группе средние значения возраста и ИМТ были  $38,6 \pm 2,9$  год и  $21,6 \pm 2,0$  кг/м<sup>2</sup>, в основной  $39,2 \pm 2,3$  год и  $22,3 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup> соответственно. Процент женщин от общего числа испытуемых был немного выше процента мужчин и составлял 64% в контрольной и 65,5% в основной группе (Liang B. et al., 2013).

У женщин общим фактором, провоцирующим развитие нарушений сна и окислительного стресса, может являться изменение уровня мелатонина,

дисгармонизация которого отчётливо выражена после наступления менопаузы. Мелатонин является сильнейшим антиоксидантом, на долю которого приходится более 60% защитных свойств от всей активности системы АОЗ при инсомнии (Семёнова Н.В., 2019). Одной из основных антиоксидантных функций мелатонина является способность связывать свободные радикалы, в частности, он проявляет специфичность к гидроксидрадикалу, повреждающему связи в молекуле ДНК и вызывающему глубокие нарушения генетического аппарата клеток (Голубев А.Г., 2003; Петров Ю.А., 2021). Также мелатонин способен увеличивать проницаемость мембран, вызывать индукцию антиоксидантных ферментов, включая СОД, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу и каталазу, а также ингибировать липоксигеназу (Sharafati-Chaleshtori R., 2017; Арушанян Э.Б., 2019). Среди прочих свойств мелатонина выделяют удаление межклеточных метаболических отходов, включая  $\beta$ -амилоид и тау белок, накапливающихся во время бодрствования, гипогликемический, анаболический и антихолестериновый эффект (Ваh Т.М., 2019). В результате множественные функции мелатонина не только нормализуют сон, но и улучшают молекулярные механизмы мозга, сохраняют численность мозговых клеток и поддерживают нормальное функционирование мозговых структур - всё это делает его незаменимым компонентом защиты в борьбе с метаболическими и сомнологическими нарушениями в климактерии (Luo С., 2019; Chang Н.М., 2021).

Довольно часто нарушения сна могут развиваться не только обособленно, но и параллельно друг с другом. Так, в одной из работ, у женщин страдающих инсомнией в постменопаузе в 50-ти % случаев был выявлен СОАС (Nachul de Campos Н. et al., 2006). По результатам мировых оценочных показателей распространенность бессонницы, любых жалоб на бессонницу, пресомнических, интрасомнических и постсомнических расстройств у пациентов с СОАС составила 38%, 36%, 18%, 42% и 21%, соответственно. Вместе с тем, масштабный мета-анализ показал, что люди с со-патологией инсомнии и СОАС обладают более значительным снижением качества жизни и наибольшими метаболическими нарушениями (Zhang Y., 2019). По некоторым данным

нарушения свободнорадикального гомеостаза при коморбидности нарушений сна присутствуют у 80% женщин климактерического периода и проявляются увеличением уровней Дв.Св., ДК и ТБК-АП. По индивидуальному расчёту показателя коэффициента окислительного стресса (КОС) у данной группы пациентов был выявлен сдвиг свободнорадикального дисбаланса в сторону увеличения окислительных процессов (Колесникова Л.И., 2014).

Как упоминалось ранее, следующим по встречаемости сомнологическим нарушением в климактерии является СОАС, тяжесть которого отрицательно коррелирует с уровнем эстрогенов (Zhang L., 2020). Возникновение СОАС в данном периоде сопровождается развитием окислительного стресса (Jelic S., 2008; Alonso-Fernandez A., 2009; Christou K., 2009) проявляющимся увеличением уровня изопростанов (Turnbull C.D., 2017; van't Erve T.J., 2017) и показателя AGEs, нарастающим по мере тяжести патологии (Tan K.C., 2006). Также отмечено, что при тяжелой форме СОАС изменениям подвергается белое вещество головного мозга, что приводит к нарушениям передачи нервных импульсов между его областями (Ho B.L., 2018).

Показано, что у климактерических женщин в стадии перименопаузы СОАС ассоциирован с изменением липидного профиля, выраженным высоким уровнем ОХС и ХС ЛПНП, а также увеличением содержания кетодиенов - сопряженных триенов (КД-СТ). В стадии постменопаузы липидный профиль характеризуется увеличением показателей ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП при снижении содержания ХС ЛПВП, а также увеличением показателя ТБК-АП и снижением уровня общей антиокислительной активности (ОАА) (Колесникова Л.И., 2019).

### **1.6. Этнические аспекты нарушений сна у женщин в климактерическом периоде**

На протяжении более 20 лет на базе ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» г. Иркутск активно изучаются этнические аспекты развития и течения патологических путей метаболизма при различных нарушениях саногенеза и патологиях человека, в том числе и при расстройствах сна (Первушина О.А., 2013; Цыренов Т.Б., 2013;

Даренская М.А., 2014; Курашова Н.А., 2017; Даржаев З.Ю., 2017; Семёнова Н.В., 2018). Так, по данным анкетирования населения Восточной Сибири, наибольшая распространенность и выраженность проблем со сном была обнаружена у людей монголоидной расы (этническая группа – буряты). В том числе среди женского населения случаи тяжелых нарушений сна встречаются в 4 раза чаще у монголоидов по сравнению с женщинами европеоидами (этническая группа – русские) (Мадаева И.М. и др., 2013).

Отмечено, что у исследуемых женщин в обеих этнических группах частота встречаемости нарушений сна резко увеличивается с наступлением климактерического периода и достигает своего пика в постменопаузе, что особенно выражено у представителей бурятского этноса. Вне зависимости от фазы климактерия у данной этнической группы не выявлено различий в структуре сна, однако СОАС у них встречался намного чаще в постменопаузе. В отличие от женщин бурятского этноса, у женщин русской национальности в перименопаузе чаще встречались пресомнические и постсомнические нарушения, а в постменопаузе интрасомнические. Выявленная дискретность структуры сна предполагает наличие у женщин в климактерии генетической детерминанты определяющей развитие сомнологических расстройств (Madaeva I.M., 2019).

Одной из таких детерминант может быть этногенетически обусловленное изменение метаболизма мелатонина в климактерии. В частности было обнаружено, что у женщин бурятского этноса нарушения сна определяются снижением уровня мелатонина в вечерние часы, в том время как у представительниц русской этнической группы данный вид нарушений ассоциирован со сдвигом пика его суточной секреции и полиморфизмом *3111T/C* гена *Clock*. В этом случае предполагается, что у европеоидных женщин минорная *3111C*-аллель гена *Clock* выполняет защитную функцию в развитии инсомнии. Также установлено, что инсомния в менопаузе у женщин русской и бурятской этнических групп ассоциирована с генотипом глутатион-S-трансферазы T1, где у женщин русского этноса инсомния развивается при наличии функционального

генотипа этого гена, а у женщин бурятского этноса нефункционального (Semenova N.V. et al., 2019; 2021).

Как отметил Н. А. Агаджанян этнические различия можно отчетливо наблюдать во временных - хронофизиологических особенностях репродуктивной функции (Агаджанян Н.А., 2010). В частности такие различия были отмечены в изменении свободнорадикального гомеостаза. Сравнение женщин русской и бурятской национальностей в разные фазы климактерия показало, что у обеих групп физиологические изменения в менопаузе провоцируют развитие ОС, но у женщин европеоидов интенсивность окисления выше, что выражается в активации процессов ПОЛ и значительном снижении уровня АОА по сравнению с женщинами бурятской национальности (Семёнова Н.В., и др. 2019).

Наравне с этим в перименопаузе у пациенток – буряток при инсомнии отмечено накопление Дв.Св., ДК и КД-СТ со снижением уровня  $\alpha$ -токоферола и активности СОД, а при сочетании с СОАС отмечено повышение субстратов и первичных продуктов ПОЛ со сниженной активностью СОД. У пациенток русского этноса при инсомнии выявлено накопление первичных и промежуточных продуктов липопероксидации, при инсомнии в сочетании с СОАС – только промежуточных. В постменопаузе у женщин русской этнической группы инсомния сопровождается высоким уровнем субстратов, первичных и конечных продуктов ПОЛ, а при сочетании с СОАС – только ТБК-АП. У пациенток бурятской этнической группы как при инсомнии, так и в сочетании инсомнии с СОАС отмечено накопление конечных продуктов липопероксидации (Колесникова Л.И. и др., 2017).

Таким образом, этническая принадлежность может определять распространенность, течение и выраженность сомнологических расстройств, ассоциированных с характером метаболических нарушений. Однако, несмотря на хорошо изученную этносспецифичность процессов липопероксидации, до сих пор остается не выявлена ассоциация расстройств сна с окислением других биосубстратов: белков, углеводов и ДНК, что затрудняет разработку

персонализированных методов профилактики и коррекции метаболических нарушений у климактерических женщин с сомнологической патологией.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая диссертационная работа выполнялась в период с 2019 по 2022 год в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) (директор – д.м.н., член-корр. РАН, Л.В. Рычкова) на базе лаборатории патофизиологии (руководитель – д.б.н. Гребенкина Л.А. (2015 – 2021 гг.) и д.б.н. Даренская М.А. (с 2022 г. по настоящее время)) и Сомнологического центра (руководитель – д.м.н. Мадаева И.М.). Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования №121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах» (руководитель темы – д.м.н., профессор, академик РАН Колесникова Л.И.), поискового научного исследования № АААА-А20-120120790029-5 «Поиск диагностических паттернов и прогностических маркеров ранних (додементных) когнитивных расстройств у больных с нарушениями сна в различных возрастных и гендерных группах» (руководитель темы – д.м.н. Мадаева И.М.) и гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 20-415-380001 «Этногенетический маркер нарушений цикла "сон-бодрствование": шаг к персонализированной профилактике и коррекции старения у представительниц Иркутской области» (руководитель – д.б.н. Семёнова Н.В.).

Проведение исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка № 3 от 07.11.2019 г.) и соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, последний пересмотр – Форталеза, Бразилия, Октябрь 2013). Каждой женщиной было подписано информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

## 2.1 Дизайн исследования

Структура настоящего исследования состояла из трёх этапов, включающих клиническую, сомнологическую и лабораторную часть. В исследовании приняли участие женщины-добровольцы и пациентки Сомнологического центра ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в возрасте от 45 до 60 лет.

На первом этапе был собран анамнез испытуемых, все женщины прошли общеклиническое обследование (оценка ИМТ согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1997), измерение уровня АД в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004), температуры тела, оценка показателей уровня глюкозы в крови натощак и липидограммы) для выявления и анализа соматических заболеваний, в том числе осмотр гинеколога, включая УЗИ-диагностику, мазок на онкоцитологию и осмотр молочных желез, а также установление этнической принадлежности, которую определяли на основании генеалогического анамнеза (два поколения родителей одной этнической группы) и самоидентификации с учетом элементов фенотипа.

На первом этапе критерии исключения из исследования предполагали у испытуемых:

- обострение хронических заболеваний;
- применение заместительной гормонотерапии;
- применение антиоксидантных препаратов;
- хирургическая менопауза;
- наличие сахарного диабета;

По результатам гинекологического обследования женщины были разделены на группы перименопаузы и постменопаузы. Отнесение женщин в одну из групп климактерического периода осуществлялось согласно клиническим рекомендациям (Сухих Г.Т., 2016, Адамян Л.В., 2021).

Критерии включения женщин в группу перименопаузы стали:

- Изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12-ти месяцев;



- Нефункциональность эндометрия, а именно несоответствие структуры и толщины эндометрия, соответствующего 1 и 2 фазам менструального цикла (УЗИ-диагностика);
- Истощение фолликулярного аппарата яичников (УЗИ-диагностика).

Критерии включения женщин в группу постменопаузы были:

- Отсутствие менструальной функции более 24 месяцев;
- Уровень ФСГ  $> 25$  мЕд/мл, индекс ЛГ/ФСГ  $< 1$ ;
- Тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо 0,3 см или меньше (УЗИ-диагностика);
- Отсутствие фолликулярного аппарата яичников (УЗИ-диагностика).

Второй этап включал выявление инсомнических расстройств методом анкетного опроса. Женщинам с жалобами на храп дополнительно проводили полисомнографическое исследование (ПСГ) для исключения синдрома обструктивного апноэ сна. Вспомогательными критериями для включения женщин в основные группы были жалобы на нарушение сна в течение 6 и более месяцев, повторяющиеся от 4 ночей в неделю, в виде затруднённого засыпания (более 20 минут от момента выключения света), частых ночных пробуждений (не менее 2–3 эпизодов за ночь) и трудности утреннего пробуждения (Полуэктов М.Г. и др., 2016).

Критериями исключения на втором этапе были:

- работа по сменам;
- «вечерний» хронотип;
- наличие хронических нарушений сна (до наступления менопаузы);
- применение гипнотиков в течение последних двух недель;
- наличие синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

На третьем этапе испытуемым были проведены исследование параметров свободнорадикального окисления и системы глутатиона.

В конечном итоге в зависимости от этнической принадлежности, стадии менопаузы и наличия инсомнических расстройств женщины были разделены на 4 контрольные и 4 основные группы (рисунок 1).

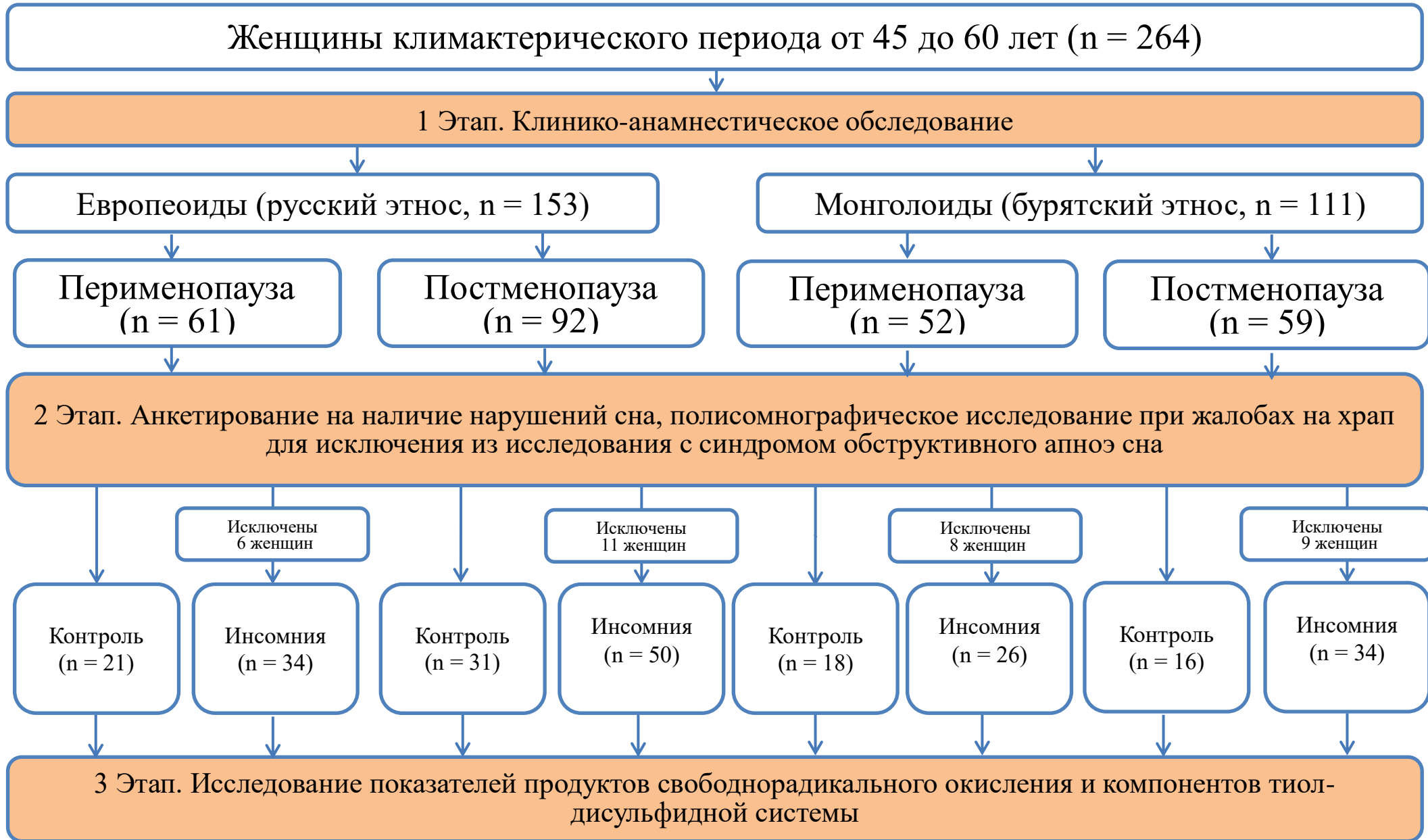


Рисунок 1 - Дизайн исследования

## 2.2 Характеристика исследуемых групп

После отбора испытуемых по критериям исключения, на 3-м этапе исследования приняли участие 230 женщин климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет. Среди них женщин европеоидов (этническая группа – русские) участвовало 136 человек, женщин монголоидов (этническая группа – буряты) 94 человека. Показатели возраста, ИМТ, тяжести инсомнии, клиническая характеристика групп и ММИ (Куперман-Уварова) представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследуемых этнических групп

Параметры	Перименопауза		Постменопауза		Р-значение
	Контроль	Инсомния	Контроль	Инсомния	
	1	2	3	4	
	Русская этническая группа				
	m±σ				
Возраст, г	49±2,86	50±2,91	58±5,52	57±4,46	P=0,000 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,000 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,000 <sup>2</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,24±6,65	28,98±5,45	29,21±5,87	30,73±6,95	P=0,752 <sup>1</sup>
Insomnia Severity Index, баллы	3,65±2,32	15,58±3,12	4,1±1,88	17,99±5,41	P=0,000 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,000 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> =0,000 <sup>2</sup>
	n(%)				
ИМТ 18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>	6(28,6)	5(14,7)	4(12,9)	9(18)	P=0,492 <sup>3</sup>
ИМТ 25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	5(23,8)	12(35,3)	13(41,9)	12(24)	P=0,298 <sup>3</sup>
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	9(42,8)	16(47)	13(41,9)	29(58)	P=0,457 <sup>3</sup>
Патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая)	5(23,8)	11(32,3)	9(29)	19(39,6)	P=0,663 <sup>3</sup>

болезнь сердца)					
Патология репродуктивной системы (эндометриоз, миома)	13(61,9)	18(52,9)	16(51,6)	20(40)	P=0,347 <sup>3</sup>
Патология опорно-двигательной системы	2(9,5)	5(14,7)	9(29)	8(16,7)	P=0,260 <sup>3</sup>
Патология щитовидной железы	3(14,3)	5(14,7)	4(12,9)	5(10,4)	P=0,919 <sup>3</sup>
Патология желудочно-кишечного тракта	5(23,8)	9(26,5)	16(51,6)	19(39,6)	P=0,109 <sup>3</sup>
Патология мочевыделительной системы	3(14,3)	2(5,9)	4(12,9)	7(14,9)	P=0,673 <sup>3</sup>
ММИ (Куперман-Уварова), степень:					
Легкая	15(71,4)	22(64,7)	17(54,8)	23(46)	P=0,164 <sup>3</sup>
Средняя	6(28,6)	12(35,3)	14(45,2)	27(54)	
Тяжелая	-	-	-	-	
Бурятская этническая группа					
m±σ					
Возраст, г	49±2,25	49±2,68	57±5,51	57±4,25	P=0,000 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,000 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,000 <sup>2</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,19±7,25	27,16±4,51	28,19±4,32	27,23±3,66	P=0,852 <sup>1</sup>
Insomnia Severity Index, баллы	3,81±1,75	16,22±3,63	2,99±2,12	18,32±4,11	P=0,000 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,000 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> =0,000 <sup>2</sup>
n(%)					
ИМТ 18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>	4(22,2)	9(34,6)	3(18,7)	11(32,3)	P=0,614 <sup>3</sup>

ИМТ 25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	8(44,4)	10(38,5)	9(56,2)	16(47)	P=0,729 <sup>3</sup>
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	5(27,8)	6(23,1)	3(18,7)	7(20,6)	P=0,921 <sup>3</sup>
Патология сердечно- сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца)	4(22,2)	9(34,6)	8(50)	14(41,2)	P=0,369 <sup>3</sup>
Патология репродуктивн ой системы (эндометриоз, миома)	12(66,7)	16(61,5)	9(56,2)	15(44,1)	P=0,381 <sup>3</sup>
Патология опорно- двигательной системы	2(11,1)	5(19,2)	2(12,5)	5(14,7)	P=0,883 <sup>3</sup>
Патология щитовидной железы	3(16,7)	5(19,2)	1(6,25)	9(26,5)	P=0,397 <sup>3</sup>
Патология желудочно- кишечного тракта	4(22,2)	10(38,5)	4(25)	15(44,1)	P=0,339 <sup>3</sup>
Патология мочевыделите льной системы	1(5,5)	3(11,5)	2(12,5)	7(20,6)	P=0,480 <sup>3</sup>
ММИ (Куперман-Уварова), степень:					
Легкая	14(77,8)	19(73,1)	11(68,7)	23(67,6)	P=0,878 <sup>3</sup>
Средняя	4(22,2)	7(26,9)	5(31,3)	11(32,4)	
Тяжелая	-	-	-	-	

1- Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)

2 - критерий t-Стьюдента (t-test)

3 – критерий  $\chi^2$

Результаты тестирования на определение тяжести инсомнии показали умеренную степень выраженности нарушений у женщин русского и бурятского этносов. По результатам количественной оценки выраженности климактерического синдрома на основании модифицированного менопаузального индекса (ММИ) у женщин русского этноса в перименопаузе преобладала лёгкая степень тяжести климактерического синдрома у контрольной и основной групп; в постменопаузе – встречаемость лёгкой степени была выше у женщин контрольной группы, а в группе с инсомнией преобладала средняя выраженность климактерического синдрома. У женщин бурятского этноса в перименопаузе вне зависимости от фазы климактерия и наличия нарушений сна преобладает лёгкая степень тяжести климактерического синдрома.

Общеклиническое обследование женщин включало оценку параметров уровня глюкозы и липидного профиля в сыворотке крови. Уровень глюкозы достоверно не различался между исследуемыми группами. По показателям липидных фракций исследуемые группы были сопоставимы между собой, однако, у женщин русского этноса без инсомнии коэффициент атерогенности был выше в группе постменопаузы (Таблица 2). Это различие объяснимо, ведь у них незначительно увеличиваются показатели ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, на фоне снижения ЛПВП, что в совокупности даёт увеличение коэффициента. Данное повышение значения коэффициента атерогенности у женщин в постменопаузе может свидетельствовать о возможном риске развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Анализ медицинской документации по частоте встречаемости сердечно-сосудистой патологии у контрольных групп женщин русского этноса не выявил достоверных различий между фазами климактерия, несмотря на разницу в показателе КА.

Таблица 2 - Показатели липидограммы и глюкозы в обследуемых этнических группах

Параметры	Перименопауза		Постменопауза		Р-значение
	Контроль	Инсомния	контроль	Инсомния	
	1	2	3	4	
Me [Q1;Q3]					
Русская этническая группа					
Глюкоза, мМ/л	4,9[4,52;5,5]	4,48 [4,05; 5,38]	5,2 [4,37; 5,51]	5 [4,47; 5,43]	P=0,489 <sup>1</sup>
ОХС, мМ/л	4,43 [4,06;4,84]	4,84 [3,99; 5,46]	5,14 [4,38; 5,79]	4,96 [4,22; 5,56]	P=0,125 <sup>1</sup>
ТГ, мМ/л	0,71 [0,5; 0,97]	1 [0,46; 1,19]	0,89 [0,69; 1,23]	0,98 [0,58; 1,31]	P=0,189 <sup>1</sup>
ХС ЛПВП, мМ/л	1,27 [1,07; 1,44]	1,29 [1,11; 1,52]	1,13 [0,98; 1,3]	1,13 [0,94; 1,27]	P=0,192 <sup>1</sup>
ХС ЛПОНП, мМ/л	0,32 [0,23; 0,44]	0,45 [0,21; 0,54]	0,4 [0,31; 0,56]	0,45 [0,26; 0,59]	P=0,189 <sup>1</sup>
ХС ЛПНП, мМ/л	3,1 [2,36; 3,39]	3,05 [2,39; 3,64]	3,57 [2,93;4]	3,37 [2,48; 3,83]	P=0,062 <sup>1</sup>
КА	2,78 [1,99;3,15]	2,7[2,13; 3,4]	3,53 [2,95; 4,38]	3,48 [2,31; 4,41]	P=0,018 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,007 <sup>2</sup>
Бурятская этническая группа					
Глюкоза, мМ/л	4,53 [4,23;5,3]	4,76 [4,22; 5,18]	4,48 [4,08; 4,89]	4,87 [4,42; 5,28]	P=0,302 <sup>1</sup>
ОХС, мМ/л	4,28 [3,9; 5,31]	4,94 [4,55; 5,20]	5,28 [4,88; 5,76]	5,02 [4,27; 5,34]	P=0,080 <sup>1</sup>
ТГ, мМ/л	1,05 [0,96; 1,33]	1,01 [0,90; 1,27]	1,17 [1,04; 1,32]	1,14 [0,88; 1,39]	P=0,442 <sup>1</sup>
ХС ЛПВП, мМ/л	1,07 [1,01; 1,20]	1,14 [1,07; 1,31]	1,29 [1,15; 1,40]	1,11 [1,08; 1,32]	P=0,131 <sup>1</sup>
ХС ЛПОНП, мМ/л	0,48 [0,44; 0,61]	0,46 [0,41; 0,58]	0,53 [0,47; 0,60]	0,52 [0,4; 0,63]	P=0,446 <sup>1</sup>
ХС ЛПНП, мМ/л	2,75 [2,2; 3,41]	3,34 [2,8; 3,6]	3,50 [3,16; 3,82]	3,37 [2,81; 3,62]	P=0,105 <sup>1</sup>
КА	2,37 [2,55;3,25]	3,38 [2,74; 3,77]	3,02 [2,60; 3,77]	3,19 [2,68; 3,74]	P=0,559 <sup>1</sup>

1-критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2-критерий Манна-Уитни (U-test)



## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1 Анкетирование

Для количественной оценки выраженности климактерического синдрома использовали *опросник модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана (1959) в модификации Е. В. Уваровой (1983)*, в котором были учтены нейровегетативные, психоэмоциональные и метаболические проявления у женщин в течение суток (Тарасова М.А., 2006).

Наличие нарушений сна определяли с помощью следующих опросников:

1. *Специализированный опросник сна (Стэнфордский центр изучения сна, США)*, позволяет получить общую информацию о процессе ночного сна (время засыпания, общее время сна, количество ночных пробуждений, качество ночного сна, сновиденческую активность, качество утреннего пробуждения), о природе существующих проблем, связанных со сном, и их выраженности на основании субъективной оценки. Женщинам предлагалось оценить выраженность проблемы, связанной со сном, по градации от 1 (нет проблем, никогда не возникала) до 4 (тяжелая проблема, очень часто возникает).

2. *Тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI)* — краткий опросник, включающий 7 вопросов. Высокий балл отражает тяжелую бессонницу, значимо влияющую на качество жизни пациента (Bastien С.Н., 2001).

### 2.3.2 Инструментальные методы

*Полисомнографическое исследование (ПСГ)* было проведено женщинам с жалобами на храп для верификации синдрома обструктивного апноэ сна. ПСГ-мониторинг проводился в специально оборудованной комнате, максимально приближенной к домашним условиям с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG (Comet) с усилителем As 40 с интегрированным модулем сна SPM-1 (USA).

Наложение электродов и датчиков, монтаж и физиологическую калибровку, устранение возможных артефактов, определение и оценку стадий сна проводили в соответствии с рекомендациями и критериями А. Rechtschaffen и А. Kales (Rechtschaffen A., Kales A., 1968).

Полученные фактические материалы в виде количественных и качественных клинических и параклинических признаков регистрировались в компьютерной базе данных.

### **2.3.3 Лабораторные методы исследования**

В качестве материала для исследований использовали плазму, сыворотку крови и лизат эритроцитов. Забор крови осуществляли в пробирку без наполнителя (для получения сыворотки) и в пробирку VACUETTE K3EDTA (для получения плазмы) из локтевой вены, натошак, с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями. Затем пробирки центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 минут, отбирали сыворотку и плазму. Из пробирки VACUETTE K3EDTA после отбора плазмы, убирали «плёнку» из лейкоцитов и проводили двойную отмывку эритроцитов физ. раствором. После двойной отмывки, из полученной эритроцитарной массы готовили лизат (в 4.5 мл  $H_2O_{дист}$  добавляли 0,5 мл эритроцитарной массы, тщательно перемешивали). Плазму, сыворотку, лизат эритроцитов хранили при  $-40^{\circ}C$ .

### **Показатели продуктов свободнорадикального окисления**

#### *Концентрация конечных продуктов гликирования (AGEs)*

Конечные продукты гликирования были определены в сыворотке методом конкурентного иммуноферментного анализа на коммерческих наборах Advanced glycation end product (AGE) фирмы Cloud-Clone Corporation (США). Измерения проводили на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США) при  $\lambda = 450$  нм. Концентрация продуктов представлена в нг/мл.

*Концентрация продуктов окислительной модификации ДНК (8-ОН-2-деоксигуанозин (8-ОНdG))*

Продукты окислительной модификации ДНК определяли в сыворотке крови с использованием набора Assay Designs DNA Damage ELISA Kit (США), который основан на быстром и чувствительном конкурентном иммуноферментном анализе с использованием моноклональных антител к 8-ОНdG. Измерения проводили на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США) при  $\lambda = 450$  нм. Концентрация 8-ОНdG выражена в нг/мл.

*Концентрация продуктов окисления белков (AOPP)*

Продукты окисления белков определяли в плазме крови методом спектроскопического анализа с помощью коммерческих тест-систем «Immundiagnostik» (Германия). Измерение проводилось фотометрическим методом на спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan GO при  $\lambda = 340$  нм. Концентрация продуктов представлена в нмоль/л.

**Показатели компонентов тиол-дисульфидной системы**

*Восстановленный (GSH), окисленный глутатион (GSSG) и соотношение GSH/GSSG (Hissin P.Y., Hilf R. et al., 1976).*

Методика определения восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) осуществлялась флуориметрическим методом в лизате эритроцитов, суть которого заключается в способности восстановленного глутатиона (GSH) специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при pH = 8,0 и образованием флуоресцентного продукта, который может быть активирован при 350 нм с пиком эмиссии при 420 нм. Определение окисленного глутатиона (GSSG) проводили аналогично с ортофталевым альдегидом флуориметрическим методом, но в более щелочной среде (pH = 12,0). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы был добавлен N-этилмалеинит. Условия

регистрации флуоресценции были идентичны. Измерения проводились на спектрофлуорофотометре «флюорат 02-АБФФ-Т» (Россия) при  $\lambda_{ex} = 350$  нм и  $\lambda_{em} = 420$  нм. Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л. Соотношение GSH/GSSG рассчитывали методом деления показателя GSH на показатель GSSG у каждого человека.

#### *Содержание глутатион-S-трансферазы $\pi$*

Методика измерения уровня глутатион-S-трансферазы  $\pi$  проводилась в сыворотке крови на коммерческих наборах Glutathione S-Transferase  $\pi$  фирмы Immundiagnostik (Германия). Измерения проводили на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioТек, США) при  $\lambda = 450$  нм. Содержание глутатион-S-трансферазы  $\pi$  представлено в нг/мл.

#### *Активность глутатионредуктазы*

Методика определения глутатионредуктазы проводилась в сыворотке крови с использованием коммерческого набора Glutathione reductase (GLUT RED) фирмы RANDOX (Великобритания). Принцип метода основан на способности глутатионредуктазы катализировать реакцию восстановления глутатиона (GSSG) в присутствии НАДФН, который в результате окисляется до НАДФ<sup>+</sup>. За единицу активности ферментов принимали то количество фермента, которое катализирует превращение 1,0 мкмоль субстрата в минуту при 37 °С. Изменения поглощения измеряли при  $\lambda = 340$  нм с интервалом в 1 минуту в течение 5 минут. Измерение проводили на спектрофотометре BTS-350 BioSystems (Испания). Активность глутатионредуктазы выражали в Е/л.

### **2.3.4 Методы статистической обработки данных**

Статистическую обработку данных проводили с помощью специализированного пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 10 (Stat-Soft Inc, США). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критериев Колмогорова-

Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка, а также визуально-графическим методом. Использовались описательная статистика в виде среднего арифметического ( $m$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), медианы (Me), 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3).

Для показателей, соответствовавших закону нормального распределения, анализ межгрупповых различий проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим сравнением групп по  $t$ -критерию Стьюдента ( $t$ -test). Критический уровень значимости принимался за 5% ( $p \leq 0,05$ ). Для показателей, не соответствующих нормальному распределению, анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks) и медианного теста (Median test) с последующими апостериорными сравнениями с использованием критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test). Критический уровень значимости принимался за 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Качественные признаки представлялись в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия  $\chi^2$  (для двух независимых переменных).

Для анализа внутригрупповых взаимосвязей количественных признаков применяли корреляционный анализ Спирмана с определением коэффициента корреляции ( $r$ ).

Для классификации полученных результатов, оценки качества классификации и выбора наиболее информативных показателей использовали многофакторный дискриминантный анализ (Михалевич И.М., 2015).

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1 Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в контрольных группах женщин русского и бурятского этноса в зависимости от фазы климактерия

Первый этап работы включал оценку показателей карбонильного стресса, окислительной модификации ДНК и компонентов системы глутатиона у женщин контрольных групп русского и бурятского этносов в зависимости от стадии климактерического периода.

Различия между фазами климактерия у женщин обеих этнических групп были выявлены только в увеличение уровня АОРР в постменопаузе по сравнению с перименопаузой (Таблица 3). Основной предполагаемой причиной увеличения данного значения является процесс естественного старения организма, включающий инволюцию репродуктивной системы, в результате чего снижается активность протеолитических систем крови обеспечивающих удаление модифицированных белков (Komosinska-Vassev K. et al., 2012; Hohn A. et al., 2013; Nowotny K. et al., 2014). Другой возможной причиной увеличения концентрации АОРР у женщин в постменопаузе может быть развитие свободнорадикальной патологии в климактерии, а именно активация липопероксидных процессов, продукты которых могут приводить к повреждению белковых структур. Активация перекисного окисления липидов подтверждается экспериментальными исследованиями, в частности отмечено увеличение интенсивности ПОЛ у женщин русского и бурятского этносов (Семёнова Н.В. et al., 2019; Sanchez-Rodriguez M.A. et al., 2019). Стоит отметить, что на интенсивности перекисного окисления липидов может отражаться тяжесть климактерического синдрома, где при физиологическом течении климактерия интенсивность липопероксидации находится в пределах возрастной нормы, а при патологическом - наблюдается развитие окислительного стресса (Семёнова Н.В., 2014). В настоящей работе у женщин, как русского, так и бурятского этносов в перименопаузе преобладала легкая степень выраженности климактерического синдрома, в то время как в

постменопаузе у женщин русского этноса частота встречаемости легкой и средней степени были практически идентичны, а у бурятского этноса преобладала лёгкая степень. Тяжелой степени выраженности климактерического синдрома у испытуемых выявлено не было. К дополнительным факторам, приводящим к окислительной модификации и деструкции белков, можно отнести повышение с возрастом уровня хлорноватистой кислоты, способной вступать в реакции с белками с генерацией свободных радикалов (Панасенко О.М. и др., 2013).

Различий в показателях AGEs и 8-OHdG между фазами менопаузы в группах обнаружено не было. Анализ данных литературы показывает, что с возрастом интенсивность репарации ДНК у людей снижается. Отсутствие различий по уровню 8-OHdG в настоящей работе может быть связано с отсутствием у женщин на момент обследования тяжелых метаболических нарушений и обострения хронических заболеваний, в том числе заболеваний эндокринного генеза, при которых концентрация окислительного повреждения ДНК увеличивается (Luo J. et al., 2020; Urbaniak S.K. et al., 2020). Отсутствие выраженных патологий также может быть причиной аналогичного уровня AGEs между фазами климактерия (Perrone A. et al., 2020). Кроме того, женщины, принявшие участие в исследовании, имели небольшой возрастной диапазон (от 45 до 60 лет), поэтому большинство из них, согласно мировым стандартам ВОЗ, можно отнести к периоду зрелости (от 45 до 59 лет), включающему индивидуальные возрастные изменения и реализацию механизмов витаукта (Frolkis V.V. et al., 1999).

Сравнение параметров карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК между этническими группами показало более высокое содержание АОРР в перименопаузе и уровня AGEs, 8-OHdG в пери- и постменопаузе у женщин бурятского этноса (Таблица 3).

По мнению некоторых авторов, коренное население Восточной Сибири, в частности представители бурятской этногруппы, обладает более интенсивным метаболизмом по сравнению с пришлыми народами - европеоидами, отсюда высокий уровень исследуемых показателей у них может характеризовать

интенсивность окисления основных типов макромолекул и является вариантом физиологической нормы (Snodgrass J.J. et al., 2007; Froehle A.W., 2008; Даренская М.А., 2014). Полученные результаты согласуются с более ранним исследованием, в котором у женщин бурятской национальности при естественном течении менопаузы интенсивность процессов липидного окисления была выше (Семёнова Н.В. и др., 2019). Таким образом, результаты настоящего исследования дополняют гипотезу об этнических особенностях метаболизма, включающую не только окисление липидов, но и других биосубстратов: белков, углеводов, а также нуклеиновых кислот, свойственного коренному населению Восточной Сибири.

Таблица 3 - Параметры карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК в контрольных группах женщин русского и бурятского этноса

Показатель	Русская этническая группа		Бурятская этническая группа		Р-значение
	Перименопауза	Постменопауза	Перименопауза	Постменопауза	
	n=21	n=31	n=18	n=16	
	1	2	3	4	
m ±σ Me [Q1; Q3]					
АОРР, нмоль/л	20,70 ± 5,41; 19,8 [16,85; 23,97]	34,81 ± 9,19; 36,9 [27,09; 43,95]	27,39 ± 7,48; 26,3 [23,44; 30,91]	31,40 ± 3,21; 31,16 [29,32; 34,46]	P=0,00002 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> = 0,0001 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> =0,021 <sup>2</sup> P <sub>1-3</sub> =0,011 <sup>2</sup>
AGEs, нг/мл	3770,89 ± 1020,68; 3685,87 [3376,11; 4318]	4178,05 ± 1180,84; 4274,59 [3282,21; 4818,34]	4953,97 ± 695,13; 5015 [4584,49; 5486,96]	4943,26 ± 855,88; 4970 [4710; 5660]	P=0,002 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,002 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,041 <sup>2</sup>
8-OHdG, нг/мл	0,803 ± 0,486; 0,81 [0,37; 1,12]	0,96 ± 0,58; 0,85 [0,46; 1,37]	2,41 ± 2,34; 1,58 [0,61; 4,37]	2,37 ± 2,08; 1,47 [0,97; 3,87]	P=0,026 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,034 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,035 <sup>2</sup>

1-критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2-критерий Манна-Уитни (U-test)



Стоит отметить, что отсутствие достоверных различий значения АОПР в постменопаузе может быть следствием высокого окисления белков у женщин русского этноса аналогично группе женщин бурятского этноса, на что указывает у них значительная тенденция роста этого показателя в данном периоде. Причиной накопления продуктов белкового окисления у русских женщин, вероятно, является интенсификация процессов перекисного окисления липидов и развитие окислительного стресса нарастающего по мере длительности климактерия (Семёнова Н.В. и др., 2019).

При оценке компонентов тиол-дисульфидной системы между фазами климактерия выявлена у женщин русского этноса высокая активность глутатионредуктазы в постменопаузе (Таблица 4), что возможно обусловлено, прежде всего, потребностью в поддержании необходимого уровня GSH, тенденция к снижению которого наблюдается в постменопаузе и может быть следствием нарастающего напряжения в тиол-дисульфидной системе. Также известно, что в период постменопаузы активность ферментативного звена глутатионовой системы может менять свою направленность в зависимости от ИМТ, в частности у женщин русского этноса с избыточной массой тела было выявлено повышение активности глутатион-S-трансферазы и глутатионредуктазы, однако уровни GSH и GSSG, а также их соотношение не отличались от значений женщин с нормальным весом (Семёнова Н.В. и др., 2021).

Сравнивая показатели глутатионовой системы женщин двух этнических групп между собой была обнаружена разница в уровне GSH, а именно у русских женщин уровень GSH был выше в обеих фазах климактерия. Возможно, у женщин русского этноса поддержание свободнорадикальных процессов на стационарном уровне не требует активного участия GSH, что позволяет сохранять его резерв на более высоком уровне.

Таблица 4 - Параметры компонентов тиол-дисульфидной системы в контрольных группах женщин русского и бурятского этноса

Показатель	Русская этническая группа		Бурятская этническая группа		P-значение
	Перименопауза n=21	Постменопауза n=31	Перименопауза n=18	Постменопауза n=16	
	1	2	3	4	
	m ±σ Me [Q1; Q3]				
GSH, ммоль/л	2,31 ± 0,41; 2,36 [1,89; 2,61]	2,26 ± 0,48; 2,39 [2,14; 2,58]	1,98 ± 0,47; 1,88 [1,68; 2,13]	1,99 ± 0,46; 1,81 [1,61; 2,43]	P=0,007 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,014 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,036 <sup>2</sup>
GSSG, ммоль/л	2,13 ± 0,31; 2,10 [1,93; 2,40]	2,10 ± 0,36; 1,99 [1,86; 2,35]	1,90 ± 0,31; 1,96 [1,67; 2,04]	1,96 ± 0,13; 1,95 [1,88; 2,03]	P=0,213 <sup>1</sup>
GSH/GSSG	1,10 ± 0,21; 1,17 [0,89; 1,22]	1,09 ± 0,25; 1,15 [0,99; 1,22]	1,08 ± 0,38; 0,96 [0,84; 1,37]	1,02 ± 0,26; 0,92 [0,84; 1,22]	P=0,268 <sup>1</sup>
Глутатионре дуктаза, Е/л	72,49 ± 12,73; 75,5 [67,5; 80,2]	82,73 ± 11,24; 83,2 [74,6; 90,2]	81,13 ± 19,0; 74,7 [67,15; 88,7]	79,59 ± 12,14; 78,05 [71,8; 86,6]	P=0,24 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,049
Глутатион-S- трансфераза π, нг/мл	2049,35 ± 769,25; 2025,73 [1457,93; 2818,66]	2180,23 ± 806,72; 1936,0 [1422,95; 2957,21]	2852,52 ± 826,67; 2617,47 [2249,89; 3270,49]	2756,83 ± 572,82; 2815,92 [2235,68; 3065,02]	P=0,034 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,034 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,049 <sup>2</sup>

1-критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2-критерий Манна-Уитни (U-test)

В активности ферментативного звена глутатионовой системы различия между этническими группами были выявлены по содержанию глутатион-S-трансферазы π, которое было достоверно выше у женщин бурятской национальности как в пери-, так и в постменопаузе. Высокая концентрация глутатион-S-трансферазы π логично дополняет концепцию об этнически обусловленной интенсивности основного метаболизма коренных народов Восточной Сибири. В основе концепции лежит адаптивная модификация

метаболических процессов, основанная на повышенной устойчивости к холодовым нагрузкам. Как следствие высоких метаболических процессов в организме образуется пропорционально большее количество электрофильных соединений, которые при накоплении могут приводить к электрофильному стрессу, частным случаем которого является карбонильный стресс (Космачевская О.В. и др., 2019). Возможно, поэтому для инактивации электрофильных компонентов женщины бурятской этногруппы имеют физиологически высокий уровень глутатион-S-трансферазы  $\pi$ , низкая активность которой ассоциируется с развитием патологических состояний (Dong S.C., 2018).

С другой стороны, глутатион-S-трансферазы  $\pi$  могут вступать в реакции S-глутатионилирования. Механизм S-глутатионилирования представляет собой обратимый процесс, при котором GSH добавляется к остаткам цистеина сульфгидрила или сульфеновой кислоты с низкой константой диссоциации ( $pK$ ) на белках в условиях повышенного образования АФК и АФА. Следовательно, процесс S-глутатионилирования может действовать как временная мера защиты от молекулярных повреждений (Behrens K.A., 2019). Исходя из полученных нами результатов, демонстрирующих более высокое содержание продуктов окисления белков у женщин бурятского этноса, можно предположить об активной работе вышеупомянутых механизмов, реализующих защиту белковых субстратов за счёт компонентов глутатионовой системы.

В итоге выявленные различия между контрольными группами в зависимости от фазы климактерия выражаются у русских женщин увеличением содержания конечных продуктов окисления белков и активности глутатионредуктазы по мере длительности климактерия; у женщин бурятского этноса только повышением конечных продуктов окисления белков в постменопаузе. Межэтнические различия заключаются в более высоком уровне AGEs, 8-OHdG и более низком уровне GSH и соотношения GSH/GSSG в обеих фазах климактерия и в более высоком уровне AOPP в перименопаузе у представительниц бурятского этноса.

### 3.2. Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русского и бурятского этноса в зависимости от наличия инсомнии

Второй этап работы включал оценку частоты встречаемости женщин с инсомнией в климактерическом периоде с тем или иным содержанием в крови продуктов окислительного/карбонильного стресса и компонентов системы глутатиона (границы нормы показателей продуктов свободнорадикального окисления и компонентов глутатионовой системы для групп контроля рассчитывались с учетом коэффициента Йейтса ( $M \pm t \cdot m$ )).

По результатам проведенного анализа выявлено, что в русской этнической группе 79,36% пациенток имеют высокое значение 8-OHdG (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота встречаемости (%) пациенток русской этнической группы с различным содержанием в крови продуктов свободнорадикального окисления и компонентов тиол-дисульфидной системы

Показатель	Доверительный интервал	Ниже доверительного интервала	Соответствует доверительному интервалу	Выше доверительного интервала	Значение $\chi^2$	Уровень значимости
AGEs	3622,63 – 4348,93	25,4%	25,4%	49,2%	4,426	0,110
AOPP	24,07 – 31,44	20,9%	23,88%	55,22%	5,8	0,056
8-OHdG	0,71 – 1,06	7,94%	12,7%	79,36%	23,953	<b>&lt; 0,001</b>
GSH	2,23 – 2,46	32,07%	32,07%	35,86%	0,373	0,830
GSSG	2,01 – 2,23	58,49%	16,98%	24,53%	3,019	0,221
GSH/GSSG	1,06 – 1,19	35,85%	26,42%	37,73%	0,934	0,627
Глутатионредуктаза	74,73 – 83,12	25,37%	40,3%	34,33%	1,566	0,458
Глутатион-S-трансфераза п	1828,63 – 2415,49	43,55%	17,74%	38,71%	0,061	0,971

В группе пациенток бурятского этноса 90,57% женщин имеют высокое содержание GSH и у 74,51% соотношение GSH/GSSG сдвинуто в сторону увеличения восстановительного потенциала (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота встречаемости (%) пациенток бурятской этнической группы с различным содержанием в крови продуктов свободнорадикального окисления и компонентов тиол-дисульфидной системы

Показатель	Доверительный интервал	Ниже доверительного интервала	Соответствует доверительному интервалу	Выше доверительного интервала	Значение $\chi^2$	Уровень значимости
AGEs	4679,23 – 5219,44	49,06%	28,30%	22,64%	4,132	0,127
AOPP	27,03 – 31,38	31,04%	25,896%	43,10%	1,254	0,535
8-OHdG	1,60 – 3,19	51,85%	27,78%	20,37%	2,542	0,281
GSH	1,82 – 2,15	0%	9,43%	90,57%	40,653	<b>&lt; 0,001</b>
GSSG	1,84 – 2,02	29,41%	43,14%	27,45%	0,919	0,632
GSH/GSSG	0,94 – 1,17	3,92%	21,57%	74,51%	24,743	<b>&lt; 0,001</b>
Глутатионре дуктаза	74,71 – 86,12	49,15%	20,34%	30,51%	1,050	0,598
Глутатион-S-трансфераза п	2554,09 – 3061,63	33,33%	22,81%	43,86%	2,601	0,273

Представленные в таблицах результаты демонстрируют изменения в состоянии свободнорадикального гомеостаза у женщин двух этносов в зависимости от наличия инсомнии в климактерии. В группе женщин русского этноса наличие инсомнии сопровождается увеличением модифицированных нуклеозидных оснований в результате повреждения ДНК свободными радикалами. Предполагается, что ДНК-повреждения являются одним из гомеостатических драйверов сна поскольку накапливаются в период бодрствования и устраняются в процессе сна посредством действия фермента поли(АДФ)рибоза-полимеразы 1 (PARP1), осуществляющего механизмы репарации ДНК (Zada D., 2021). Способностью усиливать механизмы репарации,

путём стимуляции ключевых генов, том числе и PARP1, обладает гормон мелатонин, низкие уровни которого могут приводить к высоким уровням окислительного повреждения ДНК (Galano A., 2018).

В группе женщин бурятского этноса наличие инсомнии сопровождается увеличением восстановительного потенциала, характеризующегося повышением уровня восстановленного глутатиона, а также его соотношением, что может служить своего рода адаптивным механизмом к данному типу нарушений. Изменений в ферментативном звене глутатионовой системы не выявлено, что указывает на стабильную работу глутатион-зависимых ферментов, и может быть связано с отсутствием значительных для организма повреждений исследуемых субстратов окисления.

Таким образом, наличие инсомнии в климактерии в разных этнических группах можно охарактеризовать следующим образом: в группе женщин русского этноса инсомния сопровождается ДНК-повреждающим эффектом, в то время как у женщин бурятского этноса в ответ на развитие инсомнических расстройств в климактерии можно наблюдать проявление адаптационных возможностей, выражающихся увеличением восстановительного потенциала глутатионовой системы.

### **3.3 Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии в разных фазах климактерия**

На третьем этапе работы была проведена оценка показателей свободнорадикального окисления и компонентов системы глутатиона в группах женщин русского этноса с инсомническими расстройствами в климактерии.

Анализ полученных данных позволил определить увеличение уровня AGEs и AOPP в перименопаузе и 8-OHdG в постменопаузе у женщин с инсомнией. Это дает основание полагать, что у женщин русского этноса в зависимости от стадии климактерия активируются определенные пути метаболизма, приводящие к накоплению соответствующих продуктов окисления (Таблица 7).

Таблица 7 - Параметры карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК у женщин русской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии

Показатель	Перименопауза		Постменопауза		Р-значение
	Контроль n = 21	Инсомния n = 34	Контроль n = 31	Инсомния n = 50	
	1	2	3	4	
	m ±σ Me [Q1; Q3]				
АОРР, нмоль/л	20,70 ± 5,41; 19,8 [16,85; 23,97]	30,64 ± 10,53; 28,92 [22,27; 40]	34,81 ± 9,19; 36,9 [27,09; 43,95]	36,82 ± 12,91; 35,67 [26,8; 47,31]	P=0,00004 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,002 <sup>2</sup> P <sub>1-3</sub> = 0,0001 <sup>2</sup>
AGEs, нг/мл	3770,89 ± 1020,68; 3685,87 [3376,11; 4318]	4443,46 ± 677,24; 4533,10 [3834,09; 5098]	4178,05 ± 1180,84; 4274,59 [3282,21; 4818,34]	4144,15 ± 14,27; 4344,70 [3488,29; 4901,26]	P=0,234 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,039 <sup>2</sup>
8-OHdG, нг/мл	0,803 ± 0,486; 0,81 [0,37; 1,12]	1,42 ± 0,93; 1,16 [0,63; 2,17]	0,96 ± 0,58; 0,85 [0,46; 1,37]	1,62 ± 0,85; 1,37 [1,03; 2,29]	P=0,00000 <sup>1</sup> P <sub>3-4</sub> = 0,00001 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,026

1-критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2-критерий Манна-Уитни (U-test)

Накопление карбонильных продуктов метаболизма у женщин при инсомнии в перименопаузе указывает на развитие у них карбонильного стресса. Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, где у лиц страдающих инсомнией наблюдались повышенный катаболизм аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) наряду с изменением метаболизма глюкозы, что может приводить к её взаимодействию с белками и липидами с образованием AGEs (Gehrman P. et al., 2018; Humer E. et al., 2020). Можно предположить, что повышение уровня AGEs при сомнологической патологии, как и при наступлении менопаузы, возникает в результате окислительного стресса. Об этом также свидетельствует изменение показателя АОРР, уровень которого может

подниматься в результате интенсивного окисления белков в условиях окислительного стресса. С другой стороны полагая о двусторонней взаимосвязи окислительного стресса и нарушений сна, можно допустить, что высокий уровень AGEs, образованный в результате окислительного стресса, может быть причиной сомнологических расстройств, о чем предположили авторы исследования, где значение AGEs было значительно связано с расстройствами сна у взрослых (Hill V.M. et al., 2018; Konishi S. et al., 2022).

При инсомнических расстройствах у женщин в период постменопаузы обнаружено увеличение продуктов окислительной модификации ДНК, свидетельствующее об окислительном повреждении генетического аппарата. Исследование параметров окислительного стресса в климактерии выявило у женщин в постменопаузе повышенный уровень ТБК-активных продуктов (Nashul de Campos H. et al., 2006; Semenova N.V. et al., 2018.). Известно, что основным ТБК-активным продуктом является МДА, который способен вступать в реакции с основаниями гуанозина и, тем самым, может быть причиной повышенного уровня 8-ОНдГ. Также, согласно теории E. Reimund, инсомнические расстройства могут приводить к окислительному стрессу путём снижения эффективности защитных систем организма (Reimund E., 1994), способствуя развитию окислительных реакций и повреждая основные виды макромолекул. В таком случае модифицированные липиды и белки могут быть удалены с помощью нормальных механизмов обмена белков и липидов, но модифицированные основания ДНК удалить невозможно, а только восстановить через механизмы репарации. В связи с чем, мы можем предположить, что увеличение модифицированных нуклеозидных оснований (8-ОНдГ) в постменопаузе сигнализирует о неэффективной работе систем репарации ДНК и приводит к увеличению масштаба повреждений. Другой причиной накопления окисленных нуклеозидных оснований может являться снижение концентрации мелатонина, который проявляет защитный эффект в отношении ДНК молекул и соответственно изменение его уровня вносит свой вклад в повреждение генетического материала (Петров Ю.А., 2021).



Сравнение показателей свободнорадикального окисления между основными группами показало изменение в количестве 8-OHdG в сторону его большего содержания в постменопаузе. Это позволяет заключить, что не только наличие инсомнии, но и стадия менопаузы со свойственными ей возрастными особенностями метаболизма вносят вклад в окислительно-восстановительный дисбаланс, способствуя более выраженным метаболическим нарушениям на уровне генетического аппарата клеток. Причиной этому может быть напряжение в системе антиоксидантной защиты, где длительное влияние повреждающего фактора способствует истощению ресурсов антиоксидантной защиты и повышению метаболической активности клеток. Как следствие активация метаболизма клеток приводит к повышению уровня 8-OHdG, о чём также свидетельствуют данные литературы (Fukushima S. et al., 2016).

Исследование показателей глутатионовой системы при инсомнии в разных фазах климактерия показало изменения только в периоде перименопаузы, которые заключались в увеличении активности глутатионредуктазы и соотношения GSH/GSSG, а также снижении уровня GSSG (Таблица 8).

Изменения в показателях глутатионовой системы логичны: по принципу обратной связи рост активности глутатионредуктазы приводит к снижению уровня GSSG и, соответственно, увеличению соотношения GSH/GSSG. С учётом накопления карбонильных продуктов окисления (AGEs, AOPP) в условиях развивающегося окислительного и карбонильного стрессов в перименопаузе, состояние редокс-гомеостаза в этом периоде можно интерпретировать как адаптивный ответ на повышение интенсивности процессов свободнорадикального окисления, который предполагает реализацию компенсаторных механизмов посредством активной работы системы глутатиона.

Таблица 8 - Параметры компонентов тиол-дисульфидной системы у женщин русской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии

Показатель	Перименопауза		Постменопауза		P-значение
	Контроль n = 21	Инсомния n = 34	Контроль n = 31	Инсомния n = 50	
	1	2	3	4	
	m ±σ Me [Q1; Q3]				
GSH, ммоль/л	2,31 ± 0,41; 2,36 [1,89; 2,61]	2,33 ± 0,38; 2,33 [2,12; 2,70]	2,26 ± 0,48; 2,39 [2,14; 2,58]	2,30 ± 0,32; 2,38 [2,16; 2,56]	P=0,931 <sup>1</sup>
GSSG, ммоль/л	2,13 ± 0,31; 2,10 [1,93; 2,40]	1,82 ± 0,36; 1,87 [1,56; 1,99]	2,10 ± 0,36; 1,99 [1,86; 2,35]	1,96 ± 0,34; 1,93 [1,70; 2,07]	P=0,035 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,016 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,007 <sup>2</sup>
GSH/GSSG	1,10 ± 0,21; 1,17 [0,89; 1,22]	1,31 ± 0,28; 1,28 [1,12; 1,45]	1,09 ± 0,25; 1,15 [0,99; 1,22]	1,19 ± 0,18; 1,16 [1,04; 1,31]	P=0,039 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,048 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> = 0,005 <sup>2</sup>
Глутатионредуктаза, Е/л	72,49 ± 12,73; 75,5 [67,5; 80,2]	88,13 ± 15,38; 85,1 [79,3; 89,63]	82,73 ± 11,24; 83,2 [74,6; 90,2]	80,53 ± 16,86; 78,6 [74,1; 87,5]	P=0,014 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,011 <sup>2</sup> P <sub>1-3</sub> =0,049 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,009
Глутатион-S-трансфераза π, нг/мл	2049,35 ± 769,25; 2025,73 [1457,93; 2818,66]	2452,75 ± 1428,65; 1931,19 [1515,4; 3409,27]	2180,23 ± 806,72; 1936,0 [1422,95; 2957,21]	2272,39 ± 1024,17; 1863 [1532,6;2734,5 4]	P=0,972 <sup>1</sup>

1- критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2 - Манна-Уитни (U-test)

При сравнении показателей глутатионовой системы у женщин основных групп было выявлено снижение активности глутатионредуктазы с одновременным повышением уровня GSSG и снижением отношения GSH/GSSG в постменопаузе, что говорит об истощении ферментативного звена и как следствие приводит к снижению восполнения резерва GSH. Как показывают результаты настоящего исследования, на снижение активности глутатионредуктазы влияет длительность инсомнических расстройств, но могут влиять и другие факторы,

например, возраст испытуемых (Matsubara L.S. et al., 1991; Erden-Inal M. et al., 2002). К тому же у данной группы женщин длительность инсомнии ассоциирована с повышением количества 8-OHdG в постменопаузе (Таблица 7) по сравнению с перименопаузой. Из этого следует, что длительная нехватка полноценного сна ведёт к снижению адаптационных возможностей организма и проявляется генотоксическим эффектом.

Далее для женщин с инсомнией был проведен внутригрупповой корреляционный анализ между показателями окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы. Учитывая изменения исследуемых параметров в группе пациенток в перименопаузе, выявленные взаимосвязи логично дополняют картину полученных данных: отсутствие достоверных различий в показателе продуктов окислительной модификации ДНК ассоциировано со снижением уровня окисленного глутатиона и увеличением восстановительного потенциала тиол-дисульфидной системы (рисунок 2).

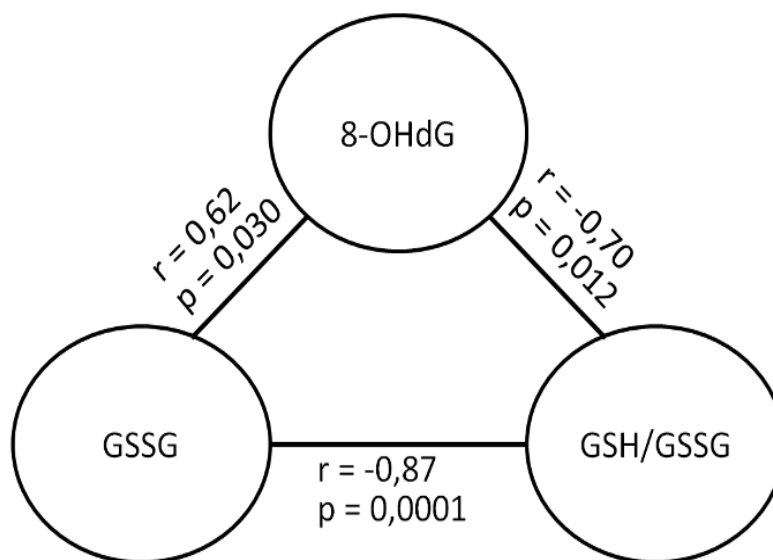


Рис 2. Корреляционные взаимосвязи между показателями окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе

Иначе говоря, у пациенток русского этноса в период перименопаузы деятельность работы глутатионовой системы направлена на реализацию механизмов защиты нуклеиновых кислот, которая, например, может осуществляться посредством участия восстановленного глутатиона в глиоксалазной системе с образованием лактоилглутатиона (Nikonov V.V., 2017). В связи с этим можно предположить высокую потребность в восстановленном глутатионе, о чём также свидетельствует увеличение активности глутатионредуктазы (Таблица 8). К тому же, несмотря на рост активности фермента, содержание восстановленного глутатиона в группе с инсомнией не изменяется, что указывает на недостаточный уровень трипептида и вероятно является причиной накопления карбонильных продуктов окисления, для утилизации которых ресурсов глутатионовой системы недостаточно (Таблица 7).

У пациенток в постменопаузе значение содержания продуктов окислительной модификации ДНК обратно коррелирует с другими показателями продуктов окисления (рисунок 3), поэтому мы наблюдаем отсутствие изменений в продуктах гликирования и окисления белков на фоне увеличения уровня окисленных гуанозиновых оснований (Таблица 7). Опираясь на корреляционные взаимосвязи, полученные в перименопаузе, можно предположить, что защитные функции тиол-дисульфидной системы, направленные на защиту липидов/белковых субстратов и нуклеиновых кислот являются конкурирующими и возможно взаимоисключающими. Также интересной является цепочка взаимосвязей с компонентами системы глутатиона, в которой все показатели данной системы имеют положительную корреляцию друг с другом. Принимая во внимание рост содержания продуктов окисленной модификации ДНК, также имеющего положительную корреляцию с уровнем окисленного глутатиона, можно предположить об увеличении общего уровня глутатиона в результате его активного синтеза в ответ на интенсификацию процессов окислительной модификации биомолекул. Это также объясняет активную утилизацию карбонильных продуктов окисления, которых в данной группе мы не наблюдаем. Однако, как говорилось ранее, на фоне окислительного стресса образование

большого количество АФК приводит к окислительным повреждениям гуанозинового основания, восстановление которых возможно только путём репарации ДНК и не зависит от уровня глутатиона и состояния тиол-дисульфидной системы.

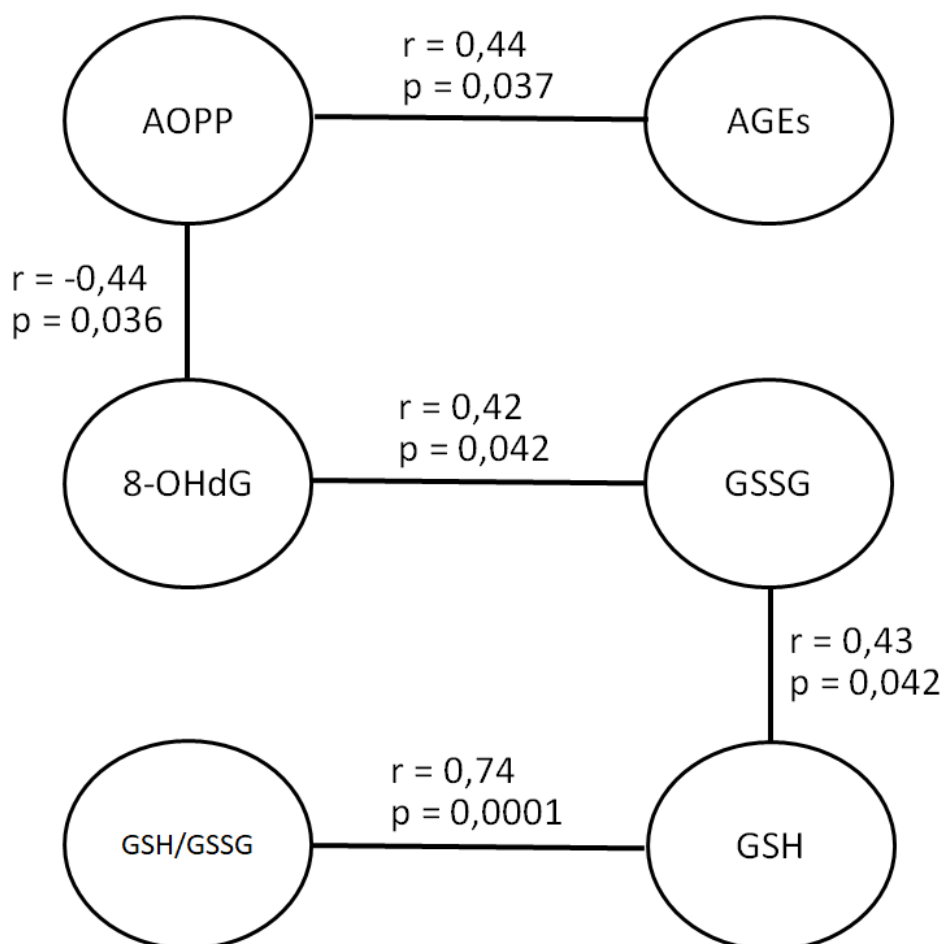


Рис 3. Корреляционные взаимосвязи между показателями окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русского этноса с инсомнией в постменопаузе

В результате можно подвести итог: совокупность исследуемых показателей у женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе можно рассматривать как подтверждение адаптационных возможностей, а у женщин с инсомнией в постменопаузе - развития дизадаптации, связанной с окислительной модификацией генетического аппарата.

### 3.4 Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии в разных фазах климактерия

Следующим этапом работы стала оценка параметров окислительного/карбонильного стресса и компонентов системы глутатиона у женщин бурятского этноса с инсомнией в период климактерия.

В бурятской этнической группе при наличии инсомнических расстройств изменений в продуктах окисления белков, модификаций липидов и белков с углеводами, а также окислительного повреждения ДНК в обеих фазах климактерия выявлено не было (Таблица 9).

Таблица 9 - Параметры карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК у женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии

Показатель	Перименопауза		Постменопауза		Р-значение
	Контроль n = 18	Инсомния n = 26	Контроль n = 16	Инсомния n = 34	
	1	2	3	4	
	m ± σ Me [Q1; Q3]				
АОРР, нмоль/л	27,39 ± 7,48; 26,3 [23,44; 30,91]	29,5 ± 7,97; 27,5 [24,79; 33,95]	31,40 ± 3,21; 31,16 [29,32; 34,46]	36,82 ± 12,91; 35,67 [26,8; 47,31]	P=0,009 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,021 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,040 <sup>2</sup>
AGEs, нг/мл	4953,97 ± 695,13; 5015 [4584,49; 5486,96]	4726,5 ± 694,16; 4835 [4291,09; 5200]	4943,26 ± 855,88; 4970 [4710; 5660]	4722,7 ± 834,71; 4765 [4185; 5125]	P=0,388 <sup>1</sup>
8-OHdG, нг/мл	2,41 ± 2,34; 1,58 [0,61; 4,37]	2,37 ± 2,46; 1,55 [0,72; 2,7]	2,37 ± 2,08; 1,47 [0,97; 3,87]	2,49 ± 2,42; 1,58 [0,81; 4,49]	P=0,982 <sup>1</sup>

1-критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2-критерий Манна-Уитни (U-test)

Несмотря на отсутствие разницы в исследуемых параметрах, формирование нарушений сна у женщин бурятского этноса в климактерии сопровождается накоплением продуктов липопероксидации (ДК - в перименопаузе и МДА - в постменопаузе), что указывает на изменение у них свободнорадикального гомеостаза в сторону увеличения окислительной нагрузки. Для определения интенсивности окислительных процессов женщин бурятского этноса был проведён сравнительный анализ с группой женщин европеоидов. При расчёте коэффициента окислительного стресса более высокое значение при инсомнии в климактерии наблюдалось у женщин бурятского этноса по сравнению с русскими женщинами (Семёнова Н.В., и др. 2020). Стоит отметить, что данный показатель рассчитывается только на основании продуктов липопероксидации, не затрагивая другие субстраты окисления. Предположительно, более высокое значение коэффициента окислительного стресса в группах бурятского этноса может быть следствием, как самого окислительного стресса, так и более интенсивного основного метаболизма.

Особое внимание в исследуемых группах уделяют гормону мелатонину, двойной эффект которого заключается в его способности принимать участие в регуляции цикла «сон-бодрствование» и проявлять достаточно сильные антиоксидантные свойства (Cagnacci A., 2017). К тому же, уровень мелатонина у женщин бурятского этноса с инсомнией в климактерическом периоде был определен как наиболее информативный показатель. Измерение содержания гормона у данной группы женщин показало снижение его общей концентрации как в пери-, так и в постменопаузе, что существенно может отражаться на развитии окислительного стресса и выраженности инсомнических расстройств в данном периоде (Семёнова Н.В. и др., 2020). Однако необоснованно утверждать о наличии окислительного стресса без исследования антиоксидантного звена, хотя по исследуемым показателям, определяющим наличие карбонильной патологии, можно сделать вывод об отсутствии карбонильного стресса в этих группах.

Следующим шагом к пониманию состояния свободнорадикального гомеостаза в исследуемых группах стала оценка параметров глутатионовой

системы. Результаты исследования показали, что при наличии инсомнических расстройств происходит повышение уровня GSH, с одновременным увеличением соотношения GSH/GSSG у женщин бурятского этноса в обеих фазах климактерия (Таблица 10).

Таблица 10 - Параметры компонентов тиол-дисульфидной системы у женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии

Показатель	Перименопауза		Постменопауза		Р-значение
	Контроль n = 18	Инсомния n = 26	Контроль n = 16	Инсомния n = 34	
	1	2	3	4	
	m ±σ Me [Q1; Q3]				
GSH, ммоль/л	1,98 ± 0,47; 1,88 [1,68; 2,13]	2,59 ± 0,5; 2,44 [2,26; 2,85]	1,99 ± 0,46; 1,81 [1,61; 2,43]	2,70 ± 0,31; 2,76 [2,45; 2,92]	P=0,0000 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,0001 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> =0,00005 <sup>2</sup>
GSSG, ммоль/л	1,90 ± 0,31; 1,96 [1,67; 2,04]	2,02 ± 0,4; 1,98 [1,84; 2,23]	1,96 ± 0,13; 1,95 [1,88; 2,03]	1,87 ± 0,22; 1,88 [1,77; 1,98]	P=0,343 <sup>1</sup>
GSH/GSSG	1,08 ± 0,38; 0,96 [0,84; 1,37]	1,32 ± 0,37; 1,19 [1,12; 1,41]	1,02 ± 0,26; 0,92 [0,84; 1,22]	1,48 ± 0,24; 1,45 [1,31; 1,66]	P=0,0001 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,026 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> =0,00005 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,007 <sup>2</sup>
Глутатионре дуктаза, Е/л	81,13 ± 19,0; 74,7 [67,15; 88,7]	78,69 ± 23,45; 71,2 [61,8; 83,9]	79,59 ± 12,14; 78,05 [71,8; 86,6]	80,54 ± 21,86; 78,8 [66,7; 93,7]	P=0,679 <sup>1</sup>
Глутатион- S- трансфераза п, нг/мл	2852,52 ± 826,67; 2617,47 [2249,89; 3270,49]	2667,11 ± 1143,46; 2702,43 [1763,36; 3596,2]	2756,83 ± 572,82; 2815,92 [2235,68; 3065,02]	2830,78 ± 77; 3024,72 [2489,87; 3309, 37]	P=0,834 <sup>1</sup>

1-критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2-критерий Манна-Уитни (U-test)

Принимая во внимание результаты, полученные при анализе параметров окислительного/карбонильного стресса, можно сделать вывод, о проявлении



адаптационных возможностей у пациенток бурятской этногруппы. Это может быть обусловлено длительным проживанием народов бурятского этноса на территории Сибири, что способствовало у них выработке адаптивных физиологических реакций к условиям сибирского климата.

Исходя из полученной совокупности показателей, адаптивные механизмы свободнорадикального окисления – антиоксидантной защиты у женщин бурятского этноса можно описать следующим образом: под действием стресс-фактора, которым является инсомния, в организме стимулируются процессы образования свободных радикалов, в результате чего увеличивается интенсивность свободнорадикального окисления липидов. На этом этапе механизм реализации функций глутатионовой системы сводится к защите липидных субстратов: с молекулы глутатиона от группы цистеина отщепляется электрон и передается на гидроперекиси, что приводит к ингибированию перекисных реакций окисления. Данный тип реакции происходит с помощью фермента глутатионпероксидазы, активность которого у пациентов с инсомнией снижена (Gules M., 2012). Это может быть причиной интенсификации процессов липопероксидации и накопления продуктов окисления липидов, включающих карбонильные производные (Семёнова Н.В., 2018). Однако развитие карбонильного стресса не наблюдается, что сводится к реализации другой функции глутатиона - обезвреживать карбонильные продукты метаболизма, предотвращая окисление белков. Основанием полагать ведущую роль этой функции является то, что в нашем исследовании в группах с инсомнией выявлен высокий уровень глутатиона, а продукты окисления белков сопоставимы с контрольным уровнем. Аналогичный механизм адаптации, заключающийся в высокой потребности GSH для защиты белковых структур, был показан для пациентов с сахарным диабетом (Шахристова Е.В., 2014). Также защита белковых молекул посредством глутатиона осуществляется за счёт реакций глутатионилирования – взаимодействия трипептида с группами цистеина белка, приводящего к образованию обратимых комплексов, тем самым ограждая белки от окислительного повреждения (Петрушанко И.Ю., 2020).

Сравнение параметров глутатионовой системы у женщин основных групп между фазами климактерия выявило увеличение уровня АОПР и снижение соотношения GSH/GSSG в стадии постменопаузы (Таблица 9, 10). Полученные результаты указывают на сдвиг восстановительного потенциала в сторону снижения резервов глутатиона в зависимости от продолжительности климактерия, результатом чего является повреждение белковых молекул. Сравнительный анализ основных групп также подтверждает предположение об участии глутатиона в защите белков. Из этого можно предположить, что длительность инсомнических расстройств может оказывать дестабилизирующее влияние на окислительно-восстановительное равновесие, что на этапе нарушений проявляется увеличением окислительного повреждения белков.

Согласно результатам корреляционного анализа, у пациенток в перименопаузе увеличение восстановительного потенциала глутатионовой системы коррелирует с увеличением уровня восстановленного глутатиона и снижением окисленного, в результате увеличения активности глутатион редуктазы, что приводит к снижению карбонильных продуктов метаболизма (рисунок 4). Данный вид корреляционных взаимосвязей показывает классический механизм функционирования тиол-дисульфидной системы, заключающийся в инактивации электрофильных продуктов метаболизма и поддержания восстановленного глутатиона на необходимом уровне.

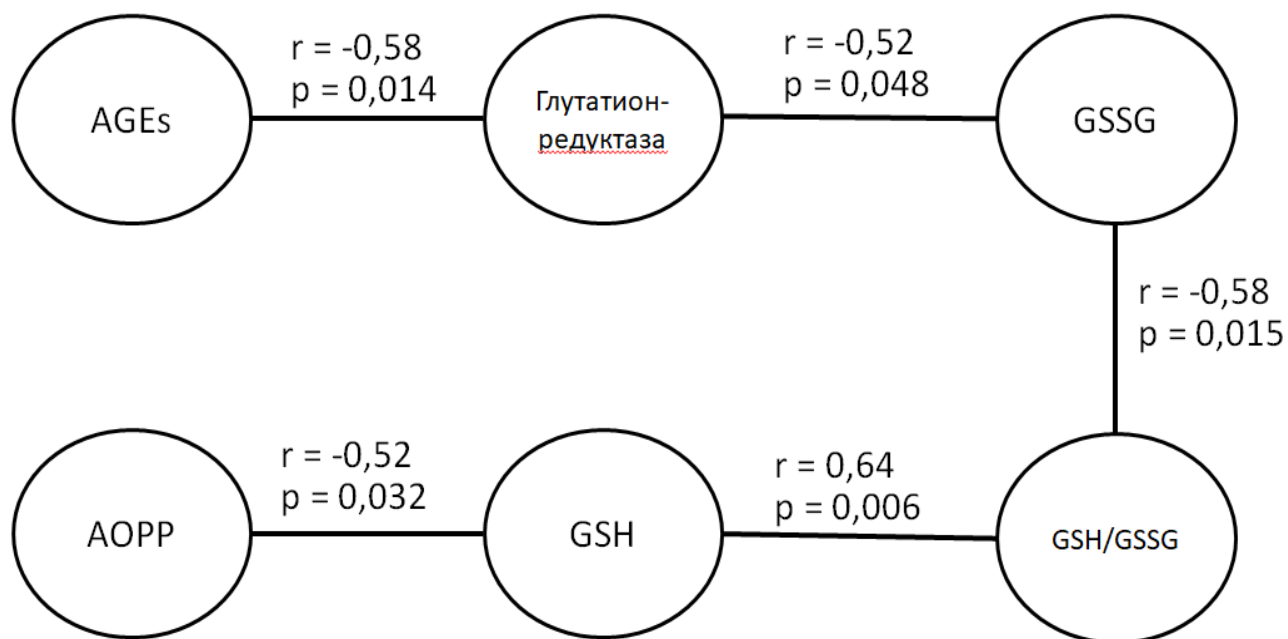


Рис 4. Корреляционные взаимосвязи между показателями окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин бурятского этноса с инсомнией в перименопаузе

Анализ корреляций у пациенток в постменопаузе показал изменение структуры некоторых функциональных взаимосвязей при продолжительности климактерического периода (рисунок 5). Так, в постменопаузе сохраняется характерная для перименопаузы взаимосвязь между окисленным глутатионом и соотношением его форм. Однако при этом уровень конечных продуктов гликирования приобретает противоположную тенденцию – к накоплению. В связи с чем, можно предположить, что у пациенток в поздней фазе климактерия рост конечных продуктов гликирования ассоциирован с нарушениями углеводного обмена, в результате которых растёт количество липидов и белков модифицированных углеводами. При этом в ответ на накопление продуктов гликирования происходит активация системы глутатиона, что является проявлением физиологической адаптации и косвенно указывает на взаимосвязь инсомнии с нарушениями углеводного обмена, предполагаемую в некоторых работах (Rawat A. et al., 2019; So-Ngern A. et al., 2019).

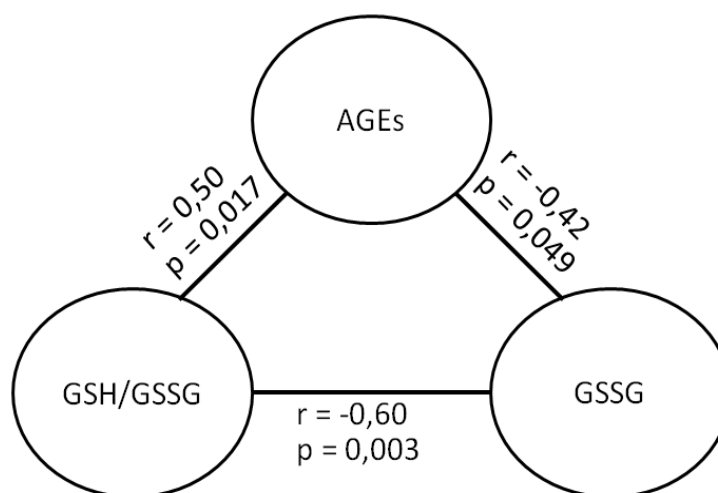


Рис 5. Корреляционные взаимосвязи между показателями окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин бурятского этноса с инсомнией в постменопаузе

В результате, несмотря на высокую интенсивность метаболических процессов, являющейся вариантом адаптации к региональным условиям среды, клинические проявления ряда патологий, в том числе инсомнические расстройства, у женщин бурятского этноса протекают более благоприятно и не приводят к развитию серьезных дисфункций метаболизма.

### **3.5 Математические модели для оценки наличия инсомнии в зависимости от фазы климактерия на основе наиболее информативных показателей окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы**

На следующем этапе исследования был применён дискриминантный анализ для получения наиболее информативных показателей окислительного/карбонильного стресса и системы глутатиона у женщин двух этнических групп с инсомнией в разных фазах климактерия (Таблица 11).

Таблица 11 – Наиболее информативные показатели окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп в разных фазах климактерия

Сравниваемые группы	Наиболее информативные показатели
Контроль / инсомния в перименопаузе, русский этнос	AOPP, AGEs, 8-OHdG, GSSG, глутатионредуктаза
Контроль / инсомния в постменопаузе, русский этнос	AOPP, 8-OHdG, глутатионредуктаза
Контроль / инсомния в перименопаузе, бурятский этнос	AGEs, GSH, GSSG, GSH/GSSG
Контроль / инсомния в постменопаузе, бурятский этнос	AGEs, GSSG, глутатионредуктаза

После определения наиболее информативных показателей была проведена оценка вклада этих показателей (%) в различие сравниваемых групп женщин русского и бурятского этносов с инсомнией в период климактерия. У женщин русского этноса в перименопаузе процентное соотношение распределилось следующим образом: порядка 50% в различие сравниваемых групп вносят вклад прооксидантные факторы, 40% антиоксидантные факторы и около 10% приходится на случайные факторы (рисунок 2).

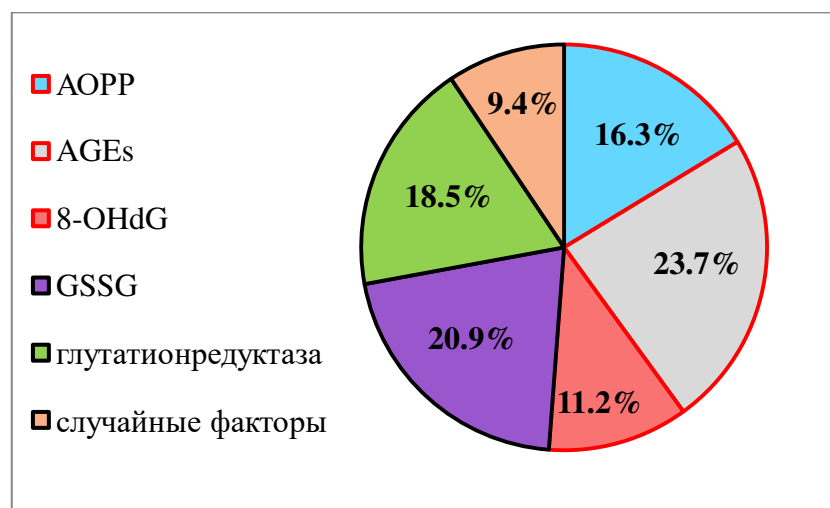


Рисунок 6. Вклад наиболее информативных показателей окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в различие контрольной и основной групп у женщин русского этноса в перименопаузе

В постменопаузе у женщин русского этноса основной вклад вносят прооксидантные факторы, которые составляют порядка 60%, около 20% вклада принадлежит антиоксидантным факторам и около 20% случайным (рисунок 3).

Из этого следует, что нарушения свободнорадикального гомеостаза у женщин русского этноса зависят от длительности климактерия и наличия инсомнии, поэтому более выраженные нарушения встречаются у женщин в постменопаузе.

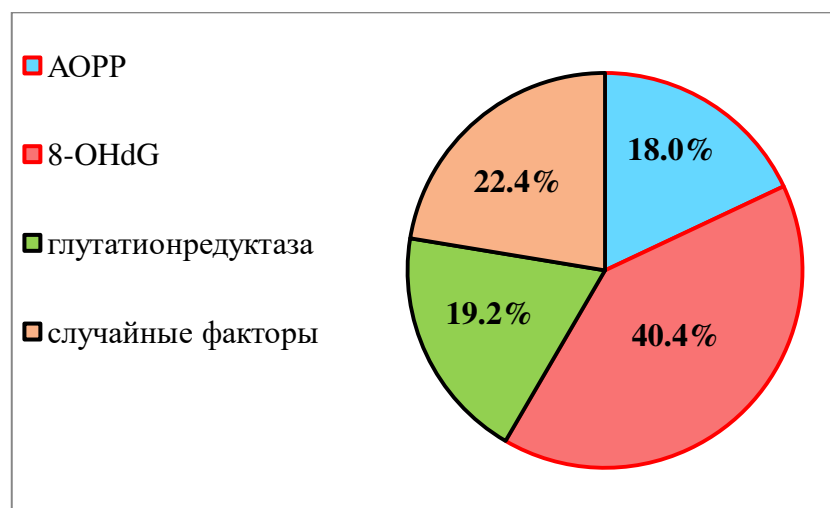


Рисунок 7. Вклад наиболее информативных показателей окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в различие контрольной и основной групп женщин русского этноса в постменопаузе

У женщин бурятского этноса в перименопаузе основной вклад вносят антиоксидантные факторы, которые составляют порядка 75%, прооксидантные факторы имеют лишь 5% вклада (рисунок 4).

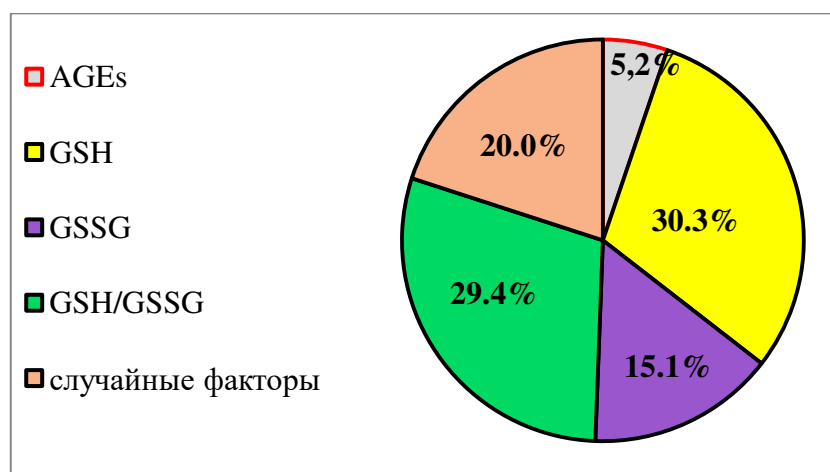


Рисунок 8. Вклад наиболее информативных показателей окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в различие контрольной и основной групп женщин бурятского этноса в перименопаузе

В постменопаузе у женщин бурятского этноса антиоксидантные факторы составляют порядка 70%, прооксидантные 15% (рисунок 5). Таким образом, у

женщин бурятского этноса с инсомнией в климактерическом периоде мы видим превалирование антиоксидантного звена.

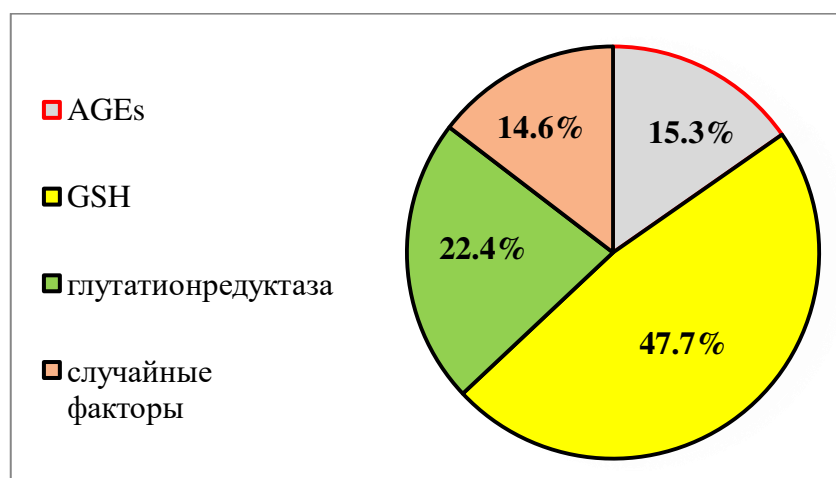


Рисунок 9. Вклад наиболее информативных показателей окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в различие контрольной и основной групп женщин бурятского этноса в постменопаузе

По выявленным информативным показателям были составлены уравнения линейной классификационной функции, которые дают возможность отнести женщин русского и бурятского этноса в климактерическом периоде к контрольной или основной группе.

Для женщин русского этноса в перименопаузе уравнения для контрольной и основной группы выглядят следующим образом:

$$F1 = -63,29 + 0,44 \cdot \text{AOPP} + 0,01 \cdot \text{AGEs} + 0,65 \cdot \text{глутатионредуктаза} + 13,78 \cdot \text{GSSG} - 0,74 \cdot 8\text{-OHdG};$$

$$F2 = -78,51 + 0,61 \cdot \text{AOPP} + 0,01 \cdot \text{AGEs} + 0,78 \cdot \text{глутатионредуктаза} + 7,94 \cdot \text{GSSG} + 0,514 \cdot 8\text{-OHdG};$$

где F1 – группа контроля; F2 – группа женщин с инсомнией.

Определение женщин в контрольную или основную группу осуществляется по принципу большего значения F, полученного расчетным путём. Точность правильности классификации составляет 90,7%.



Для женщин русского этноса в постменопаузе уравнения для контрольной и основной группы следующие:

$$F1 = -36,56 + 3,81 * 8\text{-OHdG} + 0,64 * \text{глутатионредуктаза} + 0,31 * \text{AOPP};$$

$$F2 = -36,18 + 5,64 * 8\text{-OHdG} + 0,62 * \text{глутатионредуктаза} + 0,35 * \text{AOPP};$$

где F1 – группа контроля; F2 – группа женщин с инсомнией.

Точность правильности классификации составляет 77,63%.

Для женщин бурятского этноса в перименопаузе уравнения линейной классификационной функции для контрольной и основной группы выглядят так:

$$F1 = -332,27 - 267,92 * \text{GSH} + 0,01 * \text{AGEs} + 476,55 * \text{GSH/GSSG} + 316,72 * \text{GSSG}$$

$$F2 = -318,91 - 256,77 * \text{GSH} + 0,01 * \text{AGEs} + 462,40 * \text{GSH/GSSG} + 309,13 * \text{GSSG}$$

где F1 – группа контроля; F2 – группа женщин с инсомнией.

Точность правильности классификации составляет 80%.

Для женщин бурятского этноса в постменопаузе уравнения для контрольной и основной группы выглядят так:

$$F1 = -46,07 + 20,32 * \text{GSSG} + 0,29 * \text{глутатионредуктаза} + 0,01 * \text{AGEs}$$

$$F2 = -59,84 + 26,56 * \text{GSSG} + 0,35 * \text{глутатионредуктаза} + 0,01 * \text{AGEs}$$

где F1 – группа контроля; F2 – группа женщин с инсомнией.

Точность правильности классификации составляет 85,42%.

Таким образом, разработанные математические модели на основе показателей карбонильного стресса, окислительной модификации ДНК и тиол-дисульфидной системы позволяют соотнести женщину в группу с инсомнией или контроль в зависимости от фазы климактерия и этнической принадлежности с точностью от 77,63% до 90,7%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С увеличением продолжительности жизни, изучение вопросов старения представляет большой интерес для биологии и медицины. Гериатрические процессы в женском организме начинаются с утраты у них репродуктивной функции, то есть с наступлением периода климактерия. Климактерий достаточно часто сопровождается нарушениями регуляторного характера, что служит пусковым механизмом для развития сопутствующих патологий. Известно, что в климактерическом периоде резко возрастает встречаемость нарушений сна, среди которых наиболее распространенной проблемой со сном является инсомния (Мадаева И.М. и др., 2012; Xu Q., Lang C.P., 2014). Определенный интерес при исследовании инсомнических расстройств представляет изучение метаболических процессов, в том числе процессов свободнорадикального окисления. Работ в этой области мало, но в доступной литературе есть ряд исследований, в которых показано изменение свободнорадикального гомеостаза при инсомнии в климактерии на примере перекисного окисления липидов, указывающих на развитие окислительного стресса (Nachul de Campos H. et al., 2006; Brandao L.C., 2009; Семёнова Н.В., 2018). В тоже время работ по изучению окислительной модификации нуклеиновых кислот, характеризующей интенсивность окислительных процессов, в доступной литературе нет. Также известно, что при окислительном стрессе могут накапливаться карбонильные продукты окисления, избыток которых формирует другое состояние – карбонильный стресс. Образование карбонильных продуктов может происходить и в других метаболических путях, например при окислении молекул белков, данные по которым неоднозначны, и представлены только в постменопаузе (Victorino V.J. et al., 2013; Sakir T. et al., 2016), или нарушении обмена углеводов, что показывают недавно проведенные исследования, где инсомнию ассоциируют с развитием инсулинорезистентности (Rawat A. et al., 2019; So-Ngern A. et al., 2019), в том числе карбонильные продукты модификации углеводов с белками и липидами рассматривают как причину инсомнических расстройств (Konishi S. et al., 2022).

Для сохранения баланса между процессами свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в организме существует система глутатиона, которая позволяет своевременно устранять токсичные продукты окислительного и карбонильного стрессов. Исследование показателей глутатионовой системы у женщин с инсомнией в климактерическом периоде выявило, что у носителей делеционного генотипа *GSTT1* процессы перекисного окисления липидов протекают интенсивнее по сравнению с нормальным генотипом *GSTT1* (Семёнова Н.В. и др., 2021). Эти результаты подчеркивают важность глутатионовой системы в выраженности процессов свободнорадикального окисления и предполагают наличие генетических детерминант в основных показателях компенсаторных систем.

Особое значение в свете новых задач приобретает разработка эффективных методов профилактики и коррекции метаболических нарушений. Для разработки таких методов особое внимание уделяют генетическим факторам, которые являются основополагающими в развитии адаптационных/дезадаптационных реакций у людей разных этносов. В частности этнические особенности были выявлены в процессах свободнорадикального окисления у женщин в климактерическом периоде с нарушениями сна (Семёнова Н.В., 2018), что позволило сформулировать цель и определить задачи настоящего исследования.

Для решения поставленных задач в исследовании приняли участие 264 женщины климактерического периода. У всех испытуемых был собран анамнез для выявления хронических заболеваний, проведено общеклиническое обследование, гинекологический осмотр для разделения испытуемых по фазам климактерия, определение этнической принадлежности. С помощью специальных опросников сна определяли наличие/отсутствие инсомнических расстройств, которые позволили разделить женщин на группы контроля (без нарушений сна) и основные группы (с инсомнией). Пациенткам с жалобами на храп дополнительно проводили полисомнографическое исследование с целью исключить наличие синдрома обструктивного апноэ сна. Всем исследуемым женщинам, соответствующим критериям включения, провели измерение показателей

карбонильного стресса (AOPP, AGEs), окислительной деструкции ДНК (8-OHdG) и компонентов системы глутатиона (GSH, GSSG, с расчётом соотношения GSH/GSSG, активность глутатионредуктазы, содержание глутатион-S-трансферазы  $\pi$ ).

Анализ параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в контрольных группах выявил в постменопаузе повышение уровня AOPP у женщин обеих этнических групп, а также увеличение активности глутатионредуктазы в постменопаузе у женщин русского этноса. Полученные результаты указывают на интенсификацию процессов окисления белковых субстратов по мере длительности климактерического периода в обеих этнических группах, что может являться следствием повышения с возрастом уровня хлорноватистой кислоты; АФК, окисляющих остатки лизина, аргинина, пролина, треонина; взаимодействия карбонильных продуктов липопероксидации с аминокетильными группами белков, приводя к их окислительной модификации и деструкции (Gryszczynska B. et al., 2017; Панасенко О.М. и др., 2018). Также у женщин русского этноса предполагается нарастающая потребность в GSH, ассоциированная с продолжительностью климактерия, о чём свидетельствует увеличение активности глутатионредуктазы в группе постменопаузы. Сравнение исследуемых параметров между этническими группами выявило более высокий уровень AGEs, 8-OHdG, глутатион-S-трансферазы  $\pi$  и более низкий уровень GSH у женщин бурятского этноса на протяжении всего периода климактерия, а также более высокий уровень AOPP у них же в перименопаузе. Учитывая критерии исключения женщин из настоящего исследования, а также место проживания, полученные результаты свидетельствуют о различиях в метаболизме русского и бурятского этноса, что может являться следствием характера питания, образа жизни, генетических характеристик. Известно, что уровень продуктов свободнорадикального окисления контролируется системой антиоксидантной защиты, активность которой генетически детерминирована (Колесникова Л.И. и др., 2013). При исследовании определенных полиморфных вариантов генов антиоксидантных ферментов в русской и бурятской популяциях показаны

различия по полиморфизмам генов супероксиддисмутазы и каталазы (*Ala16Val* гена *SOD2* и *262C>T* гена *CAT*) (Bairova T.A. et al., 2015; Ershova O.A. et al., 2016), что, возможно, в некоторой степени определяет полученные в настоящем исследовании результаты.

В группе женщин русского этноса наличие инсомнических расстройств в перименопаузе сопровождалось повышением уровня AGEs, AOPP, глутатионредуктазы и соотношения GSH/GSSG, а также снижением уровня GSSG. Можно предположить, что при нарушении цикла «сон-бодрствование» происходит активная конъюгация глутатиона с продуктами окисления белков и продуктами окислительной модификации белков и липидов с углеводами, в результате чего отмечается закономерное повышение активности глутатионредуктазы для поддержания оптимального уровня глутатиона в восстановленной форме и соответственно происходит снижение его окисленной формы, за счёт чего увеличиваются антиоксидантные возможности организма. В период постменопаузы наличие инсомнических расстройств было ассоциировано с увеличением показателя 8-OHdG. Опираясь на более ранние исследования, у женщин русского этноса в климактерии только в период постменопаузы было показано повышение уровня активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, где основной составляющей является малоновый диальдегид, способный реагировать с ДНК с образованием ДНК-аддуктов, и в первую очередь соединений с гуанозином (Nachul de Campos H. et al., 2006; Semenova N.V. et al., 2018). Это может объяснять отсутствие различий по содержанию 8-OHdG в сыворотке крови между контролем и пациентками с инсомнией в перименопаузальном периоде и повышение окислительной модификации ДНК в постменопаузе. Полученную совокупность показателей можно рассматривать как свидетельство высоких адаптационных возможностей у женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе и развития дизадаптационных процессов в постменопаузе. При сравнении групп с нарушениями сна в пери- и постменопаузе, у женщин русского этноса были выявлены увеличение содержания 8-OHdG и GSSG, а также снижение активности глутатионредуктазы и значения соотношения GSH/GSSG в

фазу постменопаузы. Из чего можно заключить, что длительное влияние инсомнии в климактерическом периоде, приводит к истощению ферментативного звена глутатионовой системы. Таким образом, у женщин русской этнической группы, как продолжительность климактерического периода, так и длительность инсомнии может приводить к развитию процессов дизадаптации.

В группе женщин бурятского этноса наличие инсомнических расстройств сопровождалось повышением уровня GSH и увеличением соотношения GSH/GSSG вне зависимости от фазы менопаузы. Повышение уровня GSH может происходить на фоне изменения интенсивности свободнорадикального окисления у женщин бурятского этноса, которое может увеличиваться и при наступлении у них климактерия и при наличии инсомнии в этом периоде. Стоит отметить, что ведущую роль в развитии окислительно-восстановительного дисбаланса и инсомнических расстройств отводят гормону мелатонину, участвующему в регуляции цикла «сон-бодрствование» и проявляющего достаточно сильные антиоксидантные свойства (Cagnacci A., 2017). Измерение его уровня у пациенток бурятского этноса в климактерии показало снижение общей концентрации гормона как в пери-, так и в постменопаузе (Семёнова Н.В., 2018), что существенно может отражаться на формировании дисбаланса в системе свободнорадикальное окисление - антиоксидантная защита и выраженности инсомнических расстройств в данном периоде. Наблюдаемый активный антиоксидантный ответ подразумевает у них наличие генетических детерминант антиоксидантного звена, сформировавшихся в процессе адаптации к условиям окружающей среды. Так было доказано, что одним из генетически детерминированных звеньев системы АОЗ является глутатион-S-трансфераза  $\pi$ , генетическая вариабельность генов которой проявляется в различной ферментативной активности соответствующего белкового продукта. Исследование на подростках бурятского этноса показало преобладание аллеля «дикого» типа А, кодирующего вариант глутатион-S-трансферазы  $\pi$  с высокой активностью в этногруппе бурят, в то время как аллель В, продуктом которого является вариант фермента с низкой активностью, напротив, чаще встречается в

русской этнической группе, что, возможно, является результатом адаптации у бурятского населения (Беляева Е.В. и др., 2017). При сравнении групп женщин бурятского этноса с инсомнией в различных фазах климактерия, было обнаружено увеличение показателя AOPP и соотношения GSH/GSSG в фазу постменопаузы по сравнению с перименопаузой. Согласно полученным результатам можно предположить, что наличие инсомнии у женщин бурятского этноса сопровождается активацией адаптационных возможностей на протяжении всего периода климактерия, а в условиях продолжительности патологии может приобретать дизадаптационную направленность вследствие увеличения продуктов окисления белков.

С целью поиска наиболее информативных показателей окислительного/карбонильного стресса и системы глутатиона при инсомнии в климактерии был использован многомерный дискриминантный анализ, результаты которого показали, что у женщин русского этноса в перименопаузе наиболее информативными являются показатели конечных продуктов окисления белков, гликирования, окислительной модификации ДНК, окисленного глутатиона и активности глутатионредуктазы; в постменопаузе - конечных продуктов окисления белков, окислительной модификации ДНК и активности глутатионредуктазы. У женщин бурятского этноса с инсомнией в перименопаузе наиболее информативными показателями были конечные продукты гликирования, восстановленный и окисленный глутатион, а также их соотношение; в постменопаузе - конечные продукты гликирования, окисленный глутатион и активность глутатионредуктазы.

Пересчёт каждого информативного показателя в проценты, позволил оценить их вклад в различие сравниваемых групп женщин русского и бурятского этносов с инсомнией в климактерическом периоде. У женщин русского этноса как в пери-, так и в постменопаузе наибольший вклад вносят прооксидантные факторы, с повышением процента по мере длительности климактерия, из чего следует, что нарушения свободнорадикального гомеостаза у женщин русского этноса зависят не только от наличия инсомнии, но и от продолжительности

климактерического периода, поэтому более выраженные нарушения встречаются у женщин в постменопаузе. У женщин бурятского этноса наоборот, как в пери-, так и в постменопаузе основной вклад вносят антиоксидантные факторы, с небольшим уменьшением процента по мере длительности климактерия, что свидетельствует о проявлении у них адаптационных возможностей на протяжении всего периода климактерия.

На основе исследуемых параметров свободнорадикального гомеостаза по выявленным информативным показателям были составлены уравнения линейной классификационной функции, которые дают возможность отнести женщин русского и бурятского этноса в климактерическом периоде к контрольной или основной группе с точностью от 77,63% до 90,7%.

Учитывая изменения редокс-гомеостаза при инсомнии в климактерическом периоде, ассоциированного с этнической принадлежностью и менопаузальным статусом женщин, на основе полученных и литературных данных была составлена концептуальная схема изменений параметров окислительного/карбонильного стресса и системы глутатиона у женщин русского и бурятского этносов с инсомнией (рисунок 5).

Согласно базовой модели патогенеза инсомнии в развитии данного вида нарушений принимают участие 3 группы факторов: предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие (Spielman A.J., 1987). Предрасполагающие факторы в основном являются биологическими и, как правило, оказывают фоновое влияние, что при определенных условиях приводит к развитию инсомнии. В качестве провоцирующих факторов всегда выступает стрессовое событие, которое с большей вероятностью сформирует инсомнические нарушения, способствовать продолжительности которых будут поддерживающие факторы. На данной схеме менопаузу можно представить провоцирующим фактором, при котором изменения гормонального фона, в том числе снижение уровня мелатонина и нарушение его хронобиологических ритмов способствуют развитию инсомнии в данном периоде (Семёнова Н.В., 2018). В свою очередь при инсомнии происходит дисбаланс между процессами свободнорадикального



окисления и процессами антиоксидантной защиты, который может протекать по двум путям развития: *адаптационный* – активность антиоксидантной системы увеличивается до уровня интенсификации окислительных процессов, что стабилизирует баланс между образованием и утилизацией продуктов окисления; *дизадаптационный* – в системе свободнорадикальное окисление - антиоксидантная защита начинают преобладать процессы окисления, в результате чего накопление продуктов окислительных реакций приводит к состоянию окислительного/карбонильного стресса. При наглядном сравнении исследуемых групп видно, что у женщин русского этноса при инсомнии в перименопаузе отмечается повышение концентрации показателей карбонильного стресса (AGEs, AOPP) и активация тиол-дисульфидной системы (повышение глутатионредуктазы, соотношения GSH/GSSG и снижение GSSG). В постменопаузе увеличиваются только показатели окислительного стресса (ТБК-АП, 8-OHdG). У женщин бурятского этноса в перименопаузе увеличиваются значения восстановленного глутатиона и его соотношения, в постменопаузе вместе с увеличением уровня этих показателей также увеличивается показатели окислительного стресса. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода при назначении антиоксидантной терапии у женщин с инсомнией в климактерическом периоде. Женщинам русского этноса в перименопаузе необходима антиоксидантная терапия, направленная на снижение карбонильных продуктов метаболизма; в постменопаузе - комплексная антиоксидантная терапия. У женщин бурятского этноса в перименопаузе не обнаружено изменений в исследуемых показателях окислительных продуктов, поэтому данной группе женщин мы не можем рекомендовать антиоксидантную терапию на основе исследуемых показателей, однако стоит применять антиоксиданты для профилактики развития окислительного стресса по мере длительности менопаузы; в постменопаузе необходима антиоксидантная терапия, направленная на нивелирование окислительного стресса. Стоит отметить, что женщинам русского этноса в

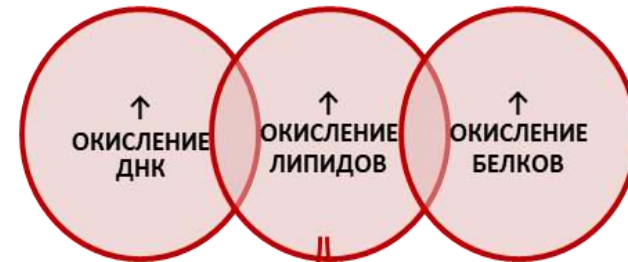
перименопаузе и женщинам бурятского этноса необходима антиоксидантная терапия, не затрагивающая систему глутатиона.

Необходимость включения антиоксидантной терапии в комплекс терапевтических вмешательств при возрастзависимых нарушениях сна обоснована, в том числе, и результатами проведенных исследований, свидетельствующих о взаимосвязях нарушений сна с различными патологическими состояниями, в патогенезе которых важная роль отведена окислительному стрессу, такими как сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет, ожирение, депрессия, онкология и т.д. (Ковров Г.В. и др., 2015; Нодель М.Р., Ковров Г.В., 2017; Литвин А.Ю. и др., 2016; Reutrakul S, Mokhlesi B., 2017; Andrade A. et al., 2018; Cai G-H. et al., 2018; Sen A. et al., 2017). Риск развития данных заболеваний возрастает с наступлением менопаузы, приводя к коморбидности и утяжелению нарушений соматического здоровья женщин.

**МЕНОПАУЗА**  
 ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА, В Т.Ч. СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА И НАРУШЕНИЕ ЕГО ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ\*



**ИНСОМНИЯ**



**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС** ↔ **КАРБОНИЛЬНЫЙ СТРЕСС**

**АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА**

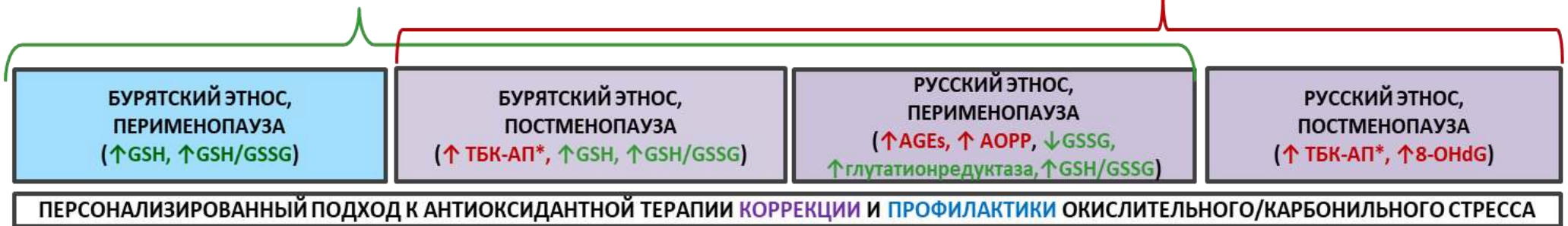


Рисунок 10. Концептуальная схема изменений параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русского и бурятского этносов с инсомнией на основе полученных и литературных\* данных.

## ВЫВОДЫ

1. Инсомния у женщин в климактерическом периоде ассоциирована с высоким уровнем 8-ОН-деоксигуанозина у 79,36% ( $p < 0,05$ ) пациенток русской этнической группы, GSH и соотношения GSH/GSSG у пациенток бурятского этноса (90,57% и 74,51% соответственно,  $p < 0,05$ ).

2. У женщин без инсомнии в постменопаузе по сравнению с перименопаузальным периодом выше уровень AOPP в обеих этнических группах ( $p < 0,05$ ), активность глутатионредуктазы в русской этнической группе ( $p < 0,05$ ).

3. Этнические различия в контрольных группах заключаются в более высоких уровнях AGEs, 8-ОН-деоксигуанозина, глутатион-S-трансферазы и низком содержании GSH у женщин бурятского этноса в пери- и постменопаузе ( $p < 0,05$ ), а также высоком уровне AOPP в перименопаузе ( $p < 0,05$ ).

4. У женщин русской этнической группы с инсомнией в перименопаузе повышены уровни AGEs, AOPP, активность глутатионредуктазы и соотношение GSH/GSSG ( $p < 0,05$ ) при снижении уровня GSSG ( $p < 0,05$ ); в постменопаузе отмечается повышение уровня 8-ОН-деоксигуанозина ( $p < 0,05$ ). У женщин бурятской этнической группы с инсомнией независимо от фазы климактерического периода повышен уровень GSH и соотношение GSH/GSSG ( $p < 0,05$ ).

5. Инсомния в постменопаузе у женщин русского этноса сопровождается более высоким уровнем 8-ОН-деоксигуанозина, GSSG ( $p < 0,05$ ) и более низкой активностью глутатионредуктазы и соотношения GSH/GSSG ( $p < 0,05$ ) по сравнению с перименопаузальным периодом; у пациенток бурятского этноса – более высоким уровнем AOPP и соотношения GSH/GSSG ( $p < 0,05$ ).

6. Наиболее информативными показателями окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у пациенток с инсомнией являются: у женщин русской этнической группы в перименопаузе – AOPP, AGEs, 8-ОНdG, GSSG, глутатионредуктаза, в постменопаузе – AOPP, 8-

ОНdG, глутатионредуктаза; у женщин бурятского этноса в перименопаузе - AGEs, GSH, GSSG, GSH/GSSG, в постменопаузе – AGEs, GSSG, глутатионредуктаза.

7. Патогенетически обоснованным в коррекции и профилактике окислительного/карбонильного стресса у пациенток с инсомнией русской этнической группы в перименопаузе и бурятского этноса является применение антиоксидантов, не включающих глутатион; у пациенток русского этноса в постменопаузе – комплекс антиоксидантов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АД – артериальное давление
- АОА – антиокислительная активность
- АОЗ – антиоксидантная защита
- АФА – активные формы азота
- АФГ – активные формы галогенов
- АФК – активные формы кислорода
- АФХ – активные формы хлора
- ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- Дв. Св. – субстраты с сопряженными двойными связями
- ДК – диеновые конъюгаты
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗГТ – заместительная гормональная терапия
- ИМТ – индекс массы тела
- КА – коэффициент атерогенности
- КД-СТ – кетодиены и сопряженные триены
- КОС – коэффициент окислительного стресса
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МДА – малоновый диальдегид
- ММИ – модифицированный менопаузальный индекс
- НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
- ОМБ – окислительная модификация белков
- ОС – окислительный стресс
- ОХС – общий холестерин
- ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПСГ – полисомнографическое исследование
- СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СОД – супероксиддисмутаза

СР – свободные радикалы

СРО – свободнорадикальное окисление

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТБК-АП – ТБК-активные продукты

ТГ – триглицериды

ФАД – флавинадениндинуклеотид

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

•ОН – гидроксильный радикал

$^1\text{O}_2$  – синглетный кислород

4-HNE – 4-гидрокси-2-ноненаль

8-OHdG – 8-ОН-2'-деоксигуанозин

AGEs – конечные продукты гликирования

AOPP – конечные продукты окисления белков

ARE – арилэстераза

GO – глиоксаль

GSH – восстановленный глутатион

GSSG – окисленный глутатион

$\text{H}_2\text{O}_2$  – перекись водорода

MGO – метилглиоксаль

$\text{O}_2^\bullet$  – супероксид анион-радикал

OSI – индекс окислительного стресса

PON – параоксаназа

TAS – общая антиокислительная активность

TOS – общий окислительный статус

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. 8-Оксо-2'-дезоксигуанозин - биомаркер окислительного стресса / Т.С. Невредимова, Н.В. Мармий, Д.С. Есипов [и др.] // Вестник МИТХТ им. МВ Ломоносова. - 2014. – Т. 9, № 5. – С. 3-10.
2. 8-он-2'-дезоксигуанозин как маркер окислительной модификации ДНК у больных хроническими распространенными дерматозами / Н.А. Щелчкова, Т.В. Копытова, Л.Н. Химкина, Г.А. Пантелеева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. - № 1. – С. 34-36.
3. Агаджанян, Н.А. Этнос, здоровье и проблемы адаптации / Н.А. Агаджанян, Г.М. Коновалова, Р.Ш. Ожева // Новые технологии. - 2010. - № 3. - С. 93-97.
4. Аденомиоз и оксидативный стресс. Обоснование комплексного подхода к лечению пациенток репродуктивного возраста / А.И. Давыдов, Р.А. Чилова, В.А. Лебедев, М.Б. Таирова // Вопросы гинекологии. - 2021. – Т. 20, № 6. – С. 155-161.
5. Арушанян, Э.Б. Мелатонин и нейродегенеративные процессы в головном мозге / Э.Б. Арушанян, С.С. Наумов, Е.В. Щетинин // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2019. - Vol. 82, № 2. – С. 32-37.
6. Ахтамьянов, Р.Р. Дисбаланс систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с преэклампсией / Р.Р. Ахтамьянов, С.А. Леваков, Н.А. Габитова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Т. 15, № 2. – С. 43-48. doi: 10.17116/rosakush201515243-48
7. Биологическая роль глутатиона / О.А. Борисенок, М.И. Бушма, О.Н. Басалай, А.Ю. Радковец // Медицинские новости. - 2019. – № 7 (298). – С. 3-8.
8. Вавилова, А.А. Гликационный стресс и фотостарение кожи / А.А. Вавилова, Е.И. Губанова, В.В. Гладько // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, №. 4. – С. 243-248.



9. Взаимодействие супероксидных радикалов с активными дикарбонильными соединениями / К.Б. Шумаев, В.З. Ланкин, Г.Г. Коновалова [и др.] // Биофизика. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 237-242.
10. Взаимосвязь между нарушением обмена полиненасыщенных жирных кислот и развитием окислительного стресса на фоне сахарного диабета в эксперименте / Н.П. Микаелян, А.С. Дворников, А.А. Микаелян, Н.В. Смирнова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2019. – Т. 167, № 3. – С. 315-318.
11. Влияние полиморфизма гена GCLC на состояние антиоксидантной защиты у здоровых детей, проживающих в Омской области / Е.Б. Павлинова, И.А. Киршина, Е.И. Курмашева [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 4. – С. 33-38. doi: 10.17816/pmj36433%38
12. Внутриклеточный цинк: роль в H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированном окислительном стрессе в эритроцитах человека / Ю.М. Гармаза, А.В. Тамашевский, Ю.С. Канаш [и др.] // Биофизика. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 1149-1158.
13. Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2016. – Т. 71, № 3. – С. 248-254.
14. Гликирование, гликолиз и нейродегенеративные заболевания: есть ли взаимосвязь? / В.И. Муронец, А.К. Мельникова, З.Н. Сефербекова [и др.] // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 8. – С. 1138-1153.
15. Глутатионилирование белков в опухолевых клетках линии P19 при моделировании гипоксии *in vitro* / Д.С. Орлов, Е.А. Степовая, Н.В. Рязанцева [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 8–1. – С. 130.
16. Голубев, А.Г. Биохимия продления жизни / А.Г. Голубев // Успехи геронтологии. – 2003. – № 12. – С. 57.

17. Горшунова, Н.К. Оксидативный стресс и его разновидности в патогенезе артериальной гипертензии / Н.К. Горшунова, О.В. Рахманова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. - № 3. – С. 67-67.

18. Давыдов, В.В. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) / В.В. Давыдов, А.И. Божков // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2014. - № 20, № 1. – С. 25-34.

19. Давыдов, В.В. Метаболизм эндогенных альдегидов: участие в реализации повреждающего действия оксидативного стресса и его возрастные аспекты / В.В. Давыдов, А.И. Божков // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 374-387.

20. Данусевич, И.Н. Основные маркеры дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.03.00 / Данусевич Ирина Николаевна. – Иркутск, 2014. – 38 с.

21. Даренская, М. А. Особенности метаболических реакций у коренного и пришлого населения севера и Сибири / М.А. Даренская // Бюл. ВСНЦ СО РАН. – 2014. – № 2 (96). – С. 97–103.

22. Даренская, М.А. Адаптивные и дизадаптивные реакции организма при дизрегуляторных состояниях у представительниц различных этнических групп Восточной Сибири: автореф. дис. ... докт. биол. наук: 14.03.03 / Даренская Марина Александровна. – Иркутск, 2014. – 47 с.

23. Даржаев, З.Ю. Женское бесплодие в основных этнических группах населения Республики Бурятия (эпидемиология и клинико-патогенетические варианты) : автореф. дисс. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Даржаев Зорикто Юрьевич. – Иркутск, 2017. – 22 с.

24. Двойственная природа активных форм кислорода, азота и галогенов: их эндогенные источники, взаимопревращения и способы нейтрализации / Н.Т.

Молдогазиева, И.М. Мохосоев, Т.И. Мельникова [и др.] // Успехи биологической химии. – 2020. - Т. 60. - С. 123–172.

25. Делеционный полиморфизм GSTT1 и гиперактивация процессов липопероксидации при инсомнии климактерического периода / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Т.А. Баирова, Л.И. Колесникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 3. – С. 93-97. doi: 10.17116/jnevro202112103193

26. Дикке, Г.Б. Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения - ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения / Г.Б. Дикке // РМЖ. Мать и дитя. - 2019. - №1. – С. 57-64.

27. Древаль, А.В. Менопауза / А.В. Древаль // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 1-1. – С. 3-7.

28. Дружинина, А.А. Мелатонин и сон в пожилом возрасте / А.А. Дружинина // Ответственный редактор. – 2020. – С. 18.

29. Жук, Т.В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс / Т.В. Жук, С.Д. Яворская, В.В. Востриков // Ожирение и метаболизм. - 2017. – Т. 14, № 4. - С. 16-22.

30. Заболевания у женщин в периоде менопаузы / А.А. Бримжанова, А.К. Кайргали, М.С. Жумагазиева, Э.К. Келсин // In Global Science and Innovations. - 2018. – С. 558-561.

31. Занозина, О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. - 2010. - № 3. – С. 104-112.

32. Иловайская, И.А. Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы / И.А. Иловайская, Д.С. Михайлова, В.Ю. Зекцер // Доктор. Ру. - 2016. - № 7. – С. 73-77.

33. Использование комплексной оценки перекисного окисления липидов при изучении компенсаторно-адаптационных механизмов организма детей с тенденцией к повышению артериального давления / Л.В. Рычкова, Л.И.

Колесникова, В.В. Долгих [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. - 2004. - № 1. – С. 18-21.

34. Калинина, Е.В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, М.Д. Новичкова // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 316 – 324.

35. Климактерический синдром и нарушения сна / И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова, Е.И. Солодова, Н.В. Семёнова // Acta Biomedica Scientifica. - 2012. - № 2-2. - С. 173-177.

36. Колесникова, Л.И. Гены ферментов антиоксидантной системы / Л.И. Колесникова, Т.А. Баирова, О.А. Первушина // Вестник РАМН. - 2013. - № 12. - С. 83-88.

37. Колесникова, Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.03.03 / Колесникова Любовь Ильинична. – Иркутск, 1993. – 40 с.

38. Колесникова, Л.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патолофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16 - 29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

39. Колесникова, Л.И. Этнические особенности патологических состояний у представителей коренной народности Прибайкалья (обзор литературы) / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, О.А. Первушина // Acta Biomedica Scientifica. - 2013. - № 4 (92). – С. 160-165.

40. Корнакова, Н.В. Функциональное состояние системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" у женщин с эндокринным бесплодием: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.00 / Корнакова Наталья Викторовна. – Иркутск, 2008. – 21 с.

41. Космачевская, О.В. Электрофильная сигнализация: роль активных карбонильных соединений / О.В. Космачевская, К.Б. Шумаев, А.Ф. Топунов // Успехи биологической химии. – 2019. – Т. 59. – С. 419.

42. Круско, О. В. Закономерности изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста: дис. ... канд. биол. наук : 14. 03. 03 / Круско Ольга Владимировна. - Иркутск, 2021. – 118 с.
43. Кузина, Т.В. Использование маркера оксидативного стресса (МДА) и цитогенетического маркера в системе эколого-генетического мониторинга Северного Каспия / Т.В. Кузина, А.В. Кузин // Юг России: экология, развитие. – 2020. - № 1 (54). – С. 99-106.
44. Кузнецова, И.В. Мелатонин и предменструальный синдром / И.В. Кузнецова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. – Т. 18, № 6. – С. 100-104. doi: 10.17116/rosakush201818061100
45. Курашова, Н.А. Закономерности изменения компонентов системы глутатиона, ассоциированных с полиморфизмами генов биотрансформации, при окислительном стрессе у мужчин разных этнических групп с бесплодием: дис. ... докт. биол. наук : 14. 03. 03 / Курашова Надежда Александровна. – Иркутск, 2017. – 250 с.
46. Левин, Я.И. Депрессия и нарушения сна / Я.И. Левин, М.В. Ковальчук // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 18. – С. 18-24.
47. Левчук, Л.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы) / Л.А. Левчук, М.В. Шмиголь, С.А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 2. – С. 75-79.
48. Липидный профиль у женщин двух этнических групп в климактерическом периоде / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, М.А. Даренская [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 93-98. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.14
49. Липидный статус и окислительный стресс при синдроме обструктивного апноэ сна у женщин в менопаузе / Л.И. Колесникова, Н.В. Семёнова, Е.В. Осипова, И.М. Мадаева // Терапевтический архив. - 2019. - Т. 91, № 10. – С. 48-53. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000050

50. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение / В.Н. Титов, И.А. Востров, С.И. Каба, [и др.] // Клиническая медицина. - 2013. - Т. 91, № 1. – С. 20-27.
51. Лушак, В.И. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма (обзор) / В.И. Лушак // Биохимия. - 2007. – Т. 72, № 8. – С. 995-1017.
52. Лысенко, В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) / В.И. Лысенко // МНС. - 2020. – Т. 16, № 1. – С. 24-35.
53. Лысова Е. Нарушения сна как проблема превентивной гериатрии / Е. Лысова, В. Кривецкий, Л. Варавина // Врач. – 2015. – № 6. – С. 35-37.
54. Мадаева, И.М. Мелатонин в терапии нарушений сна при возрастном эстрогендефицитном состоянии / И.М. Мадаева, И.Н. Данусевич, Р.М. Жамбалова, Л.И. Колесникова // Журнал неврологии и психиатрии. - 2017. – Т. 5, № 2017.
55. Мадаева, И.М. Формирование адаптивных и дизадаптивных реакций метаболической системы при обструктивных нарушениях дыхания во время сна: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.03.00 / Мадаева Ирина Михайловна. – Иркутск, 2009. – 42 с.
56. Марсянова, Ю.А. Особенности катаболизма эндогенных альдегидов при стрессе / Ю.А. Марсянова // Наука молодых – Eruditio Juvenium. - 2016. - № 1. – С. 33-38.
57. Маханова, Р.С. К вопросу изучения перекисного окисления липидов / Р.С. Маханова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2011. - Т. 1, № 29-1. – С. 231-234.
58. Менопауза и климактерическое состояние у женщин : Клинические рекомендации / Г. Т. Сухих, В. П. Сметник, С. В. Юренева [и др.]. – М. : Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 2016. – 38 с.

59. Менопауза и климактерическое состояние у женщины : Клинические рекомендации / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина [и др.]. – Москва : Российское общество акушеров-гинекологов, 2021. – 85 с.
60. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.] – Новосибирск : Сибирское университетское издательство, 2017. – 284 с.
61. Метаболические нарушения у женщин в постменопаузе и способы их коррекции / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, В.Ю. Хрипаева [и др.] // Лекарственный вестник. - 2014. – Т. 8, № 3. – С. 10-18.
62. Михалевич, И.М. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1) : пособие для врачей / И.М. Михалевич, Т.Н. Юрьева. – Иркутск : ИГМАПО, 2015. – 44 с.
63. Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ / Э.А. Юрьева, Н.Н. Новикова, В.В. Длин, Е.С. Воздвиженская // Рос вестн перинатол и педиат. - 2020. – Т. 65, № 5.
64. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах / Г.В. Ковров, М.А. Лебедев, С.Ю. Палатов [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2015. – Т. 23, № 10. – С. 530-534.
65. Никишова, Т.В. Показатели перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы в оценке развития метаболических нарушений при алиментарно-конституциональном ожирении / Т.В. Никишова, И.А. Курникова // Казанский медицинский журнал. - 2021. – Т. 102, № 5. – С. 765-772.
66. Новиков, В.Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, Е.В. Пожилова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 12-21.
67. Новые данные о диагностических возможностях цитозольных глутатион-S-трансфераз / С.А. Колесов, Р.С. Рахманов, Т.В. Блинова, Л.А.

Страхова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - № 3-4. – С. 577-580.

68. Нодель, М.Р. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике / М.Р. Нодель, Г.В. Ковров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2017. – Т. 9, № 4. – С. 88-94. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-88-84

69. Окислительная модификация белков и система глутатиона в адипоцитах при сахарном диабете / Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая, В.В. Иванов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2014. - Т. 13, № 3. – С. 84-90.

70. Окислительный и карбонильный стресс как фактор модификации белков и деструкции ДНК при сахарном диабете / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалова [и др.] // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90, №10. – С. 46-50. doi: 10.26442/terarkh201890104-50

71. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, М.А. Даренская, Б.Я. Власов // Сибирский научный медицинский журнал. - 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58-66.

72. Особенности антиоксидантной системы у подростков Восточной Сибири в зависимости от гендерной и этнической принадлежности / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2013. - № 4 (92). – С. 136-140.

73. Особенности липидного обмена у женщин в периоде перименопаузы с низким и средним сердечнососудистым риском / В.И. Волков, А.С. Исаева, Т.А. Ченчик [и др.] // Український терапевтичний журнал. – 2013. - № 1. – С. 12-17.

74. Оценка окислительного стресса у женщин с нарушениями сна в постменопаузе с использованием интегрального показателя / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - Т. 59, № 12. – С. 29-32.



75. Панасенко, О.М. Активные формы галогенов, галогенирующий стресс, его биомаркеры. Роль в развитии заболеваний человека / О.М. Панасенко, А.В. Соколов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. - Т. 5, № 3. – С. 53-56.
76. Панасенко, О.М. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах / О.М. Панасенко, И.В. Горудко, А.В. Соколов // Успехи биологической химии. - 2013. - Т. 53. - С. 195-244.
77. Патогенетическая роль мелатонина при нарушениях сна у женщин климактерического периода / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 117-119.
78. Первушина, О.А. Вклад молекулярно-генетических маркеров супероксиддисмутазы, каталазы и параоксоназы в развитие окислительного стресса у подростков разных этнических групп с эссенциальной артериальной гипертензией: дисс. ... канд. биол. наук : 14.03.03 / Первушина Оксана Александровна. – Иркутск, 2013. – 110 с.
79. Петров, Ю.А. Влияние мелатонина на репродуктивную систему в разные периоды жизни женщины / Ю.А. Петров, К.Е. Шелемех, А.Д. Купина // Мид. - 2021. - №2 (85). – С. 26-31.
80. Петрушанко, И.Ю. Молекулярные механизмы редокс-регуляции Na, K-АТФазы / И.Ю. Петрушанко, В.А. Митькевич, А.А. Макаров // Биофизика. - 2020. – Т. 65, № 5. – С. 837-859.
81. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири / Е.В. Беляева, О.А. Ершова, Т.А. Астахова, О.В. Бугун // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 576-580. doi: 10.18699/VJ17.274
82. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у коренного и пришлого населения Горной Шории / Ф.А. Лузина, А.В. Дорошилова, О.Н. Гуляева [и др.] // Медицина в Кузбассе. - 2020. – Т. 19, № 1. – С. 46-51.

83. Полуэктов, М.Г. Сомнология и медицина сна. 2-е изд., допол. и перераб / М.Г. Полуэктов, Е.А. Аристакесян, Р.В. Бузунов [и др.] - М. : Медконгресс, 2020. – 664 с.
84. Популяционный анализ полиморфного маркера rs1002149 гена глутатионредуктазы у жителей Республики Башкортостан и Абхазии / В.В. Эрдман, К.В. Данилко, А.З. Матуа [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2019. – Т. 5, № 4. – С. 65-77.
85. Природные дикарбонилы ингибируют пероксидазную активность пероксиредоксинов / В.З. Ланкин, М.Г. Шарапов, Р.Г. Гончаров [и др.] // Доклады Академии наук. – 2019. – Т. 485, № 3. – С. 377-380. doi: 10.31857/S0869-56524853377-380
86. Проблемы этноса в медицинских исследованиях (обзор литературы) / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т. 4, № 92. – С. 153 - 159.
87. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых / М.Г. Полуэктов, Р.В. Бузунов, В.М. Авербух [и др.] // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. - № 2. – С. 41-51.
88. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин с нарушениями сна в перименопаузе: этнический аспект / Л.И. Колесникова, Н.В. Семёнова, Р.М. Жамбалова, И.М. Мадаева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 77-82. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-77-82
89. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, М.А. Даренская, Л.И. Колесникова // Экология человека. – 2019. - № 6. – С. 30 - 38. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38
90. Процессы липопероксидации при различных патологических состояниях и возможности их коррекции / Е.В. Лоскутова, Х.М. Вахитов, А.М. Капралова [и др.] // Вятский медицинский вестник. - 2019. - № 4 (64). – С. 92-96.

91. Рахманова, О.В. Выраженность оксидативного, нитрозативного и карбонильного стрессов у пациентов разного возраста, страдающих артериальной гипертонией / О.В. Рахманова // Здоровье и образование в XXI веке. - 2018. – Т. 20, № 5. – С. 25-29.

92. Роль белков GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции липидного спектра, женских половых гормонов и перекисного окисления липидов у женщин с и без гипертонической болезни / Е.С. Гусева, Б. Кузник, Ю.Н. Смоляков [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. - 2020. - № 3. – С. 42-50.

93. Роль галогенирующего стресса в атерогенной модификации липопротеинов низкой плотности / О.М. Панасенко, Т.И. Торховская, И.В. Горудко, А.В. Соколов // Успехи биологической химии. – 2020. – Т. 60. – С. 75-122.

94. Роль глутатионпероксидаз и пероксиредоксинов при свободнорадикальных патологиях / М.Г. Шарапов, С.В. Гудков, В.З. Ланкин, В.И. Новоселов // Биохимия. – 2021. – Т. 86, № 11. – С. 1635-1653. doi: 10.31857/S0320972521110038

95. Роль маркеров оксидативного стресса в прогнозировании исходов вспомогательных репродуктивных технологий / К.А. Иванча, А.Г. Сыркашева, М.А. Володина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. - № 5. – С. 98-103.

96. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета / Д.В. Черданцев, Л.П. Николаева, А.В. Степаненко, В.Ю. Дятлов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2010. - № 5. – С. 127-130.

97. Свободнорадикальные процессы у беременных с угрозой развития нарушений инволюции матки / Н.И. Морозова, Э.Б. Яковлева, А.А. Железная [и др.] // Здоровье женщины. – 2016. - № 1. С. 110-111.

98. Свободные радикалы как участники регуляторных и патологических процессов / Е.В. Проскурнина, Ю.А. Владимиров // Фундаментальные науки - медицине. Биофиз. мед. технол. М.: МАКС Пресс. – 2015. – Т. 1. – С. 38-71.

99. Севостьянова, Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) / Е.В. Севостьянова // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 93-100.
100. Семёнова, Н.В. Активность системы глутатиона в крови женщин с избыточной массой тела в постменопаузе / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 10. – С. 581-585.
101. Семёнова, Н.В. Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп: дис. ... докт. биол. наук : 14.03.03 / Семёнова Наталья Викторовна. – Иркутск, 2018. – 259 с.
102. Семёнова, Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы) / Н.В. Семёнова // Acta Biomedica Scientifica. - 2014. - № 2 (96). – С. 120-125.
103. Семёнова, Н.В. Перспективные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Гинекология. – 2020. - Т. 22, № 5. – С. 31-36.
104. Семёнова, Н.В. Роль мелатонина как компонента антиоксидантной защиты при инсомнии в перименопаузе / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 7. – С. 7-13. doi: 10.17116/jnevro20191190717
105. Семёнова, Н.В. Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро- и менопаузе (обзор литературы) / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. - 2020. – Т. 5, № 1. – С. 31-41.
106. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события / А.Ю. Литвин, О.О. Михайлова, Е.М. Елфимова, И.Е. Чазова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 83-87.
107. Скугаревская, М.М. Роль физических упражнений в коррекции нарушений сна у пациентов с депрессией / М.М. Скугаревская // Воен. медицина. - 2020. - № 3. - С. 56-60.

108. Смирнов, Л.П. Роль глутатиона в функционировании систем антиоксидантной защиты и биотрансформации (обзор) / Л.П. Смирнов, И.В. Суховская // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2014. – № 6 (143). – С. 34-40.

109. Содержание карбонильных соединений и показателей обмена глутатиона у мужчин с сахарным диабетом 1-го типа на доклинических стадиях диабетической нефропатии / М.А. Даренская, Е.В. Чугунова, С.И. Колесников [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2021. – Т. 171, № 5. – С. 562-566.

110. Старение и когнитивные нарушения с точки зрения сомнологии / И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34, № 2. – С. 195-201. doi: 10.34922/AE.2021.34.2.002

111. Стероидные эстрогены как антиоксиданты / О.И. Антимонова, О.В. Галкина, С.Н. Морозкина, А.Г. Шавва // Вестник СПбГУ. Серия 4. Физика. Химия. - 2012. - № 3. – С. 79-95.

112. Сутурина, Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.01 / Сутурина Лариса Викторовна. – Иркутск, 2002. – 45 с.

113. Татарчук, Т.Ф. Жировая ткань и репродуктивная система женщины / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, И.Ю. Ганжий // Репродуктивное здоровье женщины. - 2008. – № 24/1. – С. 14-16.

114. Терапевтические возможности левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы у женщин в перименопаузе / И.Г. Шестакова, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, А.А. Осьмакова // Фарматека. – 2015. – Т. 3, № 296. – С. 66-70.

115. Толпыгина, О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) / О.А. Толпыгина // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. - № 2–2 (84). – С. 178 – 180.

116. Узбеков, М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение II / М.Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. - 2015. – Т. 25, № 4. – С. 92-101.

117. Умнягина, И.А. Гендерные различия биохимических показателей, отражающих состояние свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у работающих металлургического производства / И.А. Умнягина, Л.А. Страхова, Т.В. Блинова // Медицина труда и промышленная экология. - 2019. – Т. 59, № 10. – С. 877-881.

118. Флоренсов, В.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью / В.В. Флоренсов, Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54. – №. 2. – С. 44-49.

119. Функциональная активность мозга и процессы перекисного окисления липидов у детей при формировании психосоматических расстройств / С.И. Колесников, Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, О.В. Бугун, Н.В. Королева, В.И. Михнович, Л.В. Рычкова. - Новосибирское отделение издательства "Наука", 2008. – 200 с.

120. Характеристика процессов перекисного окисления липидов антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием на фоне гиперпролактинемии / Н.В. Корнакова, Л.И. Колесникова, А.В. Лабыгина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2007. – № 1. – С. 78-80.

121. Цыренов, Т.Б. Этнические аспекты формирования наружного генитального эндометриоза (клиническое исследование) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.03.00 / Цыренов Тумэн Будажапович. – Иркутск, 2013. – 26 с.

122. Частоедова, Е.В. Исследование проявлений старческой астении, депрессии и инсомнии у лиц пожилого и старческого возраста / Е.В. Частоедова // Сборник статей тридцать восьмой международной научной медицинской конференции "современные медицинские исследования" : Сборник докладов студентов, аспирантов и профессорско-преподавательского состава по результатам

XXXVIII Международной научной медицинской конференции. – Кемерово: Издательский дом «Плутон», 2019. – С. 4-6.

123. Чеснокова, Н.П. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 6. – С. 28-34.

124. Чеснокова, Н.П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 37-41.

125. Шемякина, Н.А. Закономерности изменений показателей карбонильного стресса и состояния тиол-дисульфидной системы у больных сахарным диабетом 2 типа с макроангиопатией нижних конечностей и способы их коррекции: дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Шемякина Надежда Анатольевна. - Чита, 2017. - 132 с.

126. Этнические особенности нарушений сна в Восточной Сибири / И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Л.И. Колесникова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2013. - № 4 (92). – С. 51-55.

127. Япрынцева, О.А. Влияние психоэмоционального стресса на показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у девушек в различные фазы овариально-менструального цикла / О.А. Япрынцева, Е.В. Дорохов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2019. – Т. 3, № 71. – С. 83-86.

128. <sup>1</sup>H NMR based serum metabolic profiling reveals differentiating biomarkers in patients with diabetes and diabetes-related complication / A. Rawat, G. Misra, M. Saxena [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2019. - Vol. 13, № 1. – P. 290-298. doi: 10.1016/j.dsx.2018.09.009

129. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a discriminatory biomarker for early detection of breast cancer / E.E.M. Nour Eldin, M.Z. El-Readi, M.M. Nour Eldein [et

al.] // Clin Breast Cancer. – 2019. - Vol. 19, № 2. – P. 385-393. doi: 10.1016/j.clbc.2018.12.013

130. 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a potential biomarker for gestational diabetes mellitus (GDM) development / S.K. Urbaniak, K. Boguszevska, M. Szewczuk [et al.] // Molecules. - 2020. - Vol. 25, № 1. - P. 202. doi: 10.3390/molecules25010202

131. A bidirectional relationship between sleep and oxidative stress in *Drosophila* / V.M. Hill, R.M. O'Connor, G.B. Sissoko [et al.] // PLoS Biol. – 2018. - Vol. 16, № 7. – P. 2005206. doi: 10.1371/journal.pbio.2005206

132. Accumulation of modified proteins and aggregate formation in aging / K. Nowotny, T. Jung, T. Grune, A. Höhn // Exp Gerontol. – 2014. - Vol. 57. – P. 122-131. doi: 10.1016/j.exger.2014.05.016

133. Acworth, I. N. The analysis of free radicals, their reaction products, and antioxidants / I. N. Acworth, D. R. McCabe, T. J. Maher // Oxidants, antioxidants and free radicals. – CRC Press. 2017. – C. 23-77.

134. Adaptive dimensions of health research among indigenous Siberians / J.J. Snodgrass, M.V. Sorensen, L.A. Tarskaia, W.R. Leonard // Am J Hum Biol. – 2007. - Vol. 19, № 2. – P. 165-180. doi: 10.1002/ajhb.20624

135. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects / A. Perrone, A. Giovino, J. Benny, F. Martinelli // Oxidative medicine and cellular longevity. - 2020. - Vol. 2020. – P. 3818196. doi: 10.1155/2020/3818196

136. Advanced glycation endproducts in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea / K.C. Tan, W.S. Chow, J.C. Lam // Sleep. – 2006. - Vol. 29, № 3. – P. 329-333. doi: 10.1093/sleep/29.3.329

137. Advanced oxidation protein products and carbonylated proteins as biomarkers of oxidative stress in selected atherosclerosis-mediated diseases / B. Gryszczynska, D. Formanowicz, M. Budzyń [et al.] // Biomed Reserch International. - 2017. - P. 4975264. doi: 10.1155/2017/4975264



138. Advanced oxidation protein products and malondialdehyde - the new biological markers of oxidative stress - are elevated in postmenopausal women / T. Cakir, B. Goktas, M.F. Mutlu [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2016. - Vol. 87, № 5. – P. 321-325. doi: 10.5603/GP.2016.0001
139. Age- and gender-related alteration in plasma advanced oxidation protein products (AOPP) and glycosaminoglycan (GAG) concentrations in physiological ageing / K. Komosinska-Vassev, P. Olczyk, K. Winsz-Szczotka [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* - 2012. - Vol. 50, № 3. – P. 557-563. doi: 10.1515/cclm.2011.789
140. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? / J. Luo, K. Mills, S. le Cessie [et al.] // *Ageing Reserch Reviews.* - 2020. - Vol. 57. – P. 100982. doi: 10.1016/j.arr.2019.100982
141. Altered diurnal states in insomnia reflect peripheral hyperarousal and metabolic desynchrony: A preliminary study / P. Gehrman, A. Sengupta, E. Harders [et al.] // *Sleep.* – 2018. – Vol. 41, № 5. - P. 1–12.
142. Ambikairajah, A. Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis / A. Ambikairajah, E. Walsh, N. Cherbuin // *Menopause.* – 2019. - Vol. 26, № 11. – P. 1327-1333. doi: 10.1097/GME.0000000000001403
143. Antioxidant protection system parameters in Caucasian and Asian menopausal women / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, M.A. Darenskaya, L.I. Kolesnikova // *Maturitas.* – 2019. – Vol. 124. – P. 163. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.04.144
144. Antioxidant status in peri-and postmenopausal women / L.I. Kolesnikova, N.V. Semenova, I.M. Madaeva [et al.] // *Maturitas.* - 2015. - Vol. 81, № 1. - P. 83-87.
145. Association between HDL-C levels and menopause: a meta-analysis / H. Li, R. Sun, Q. Chen [et al.] // *Hormones (Athens).* – 2021. - Vol. 20, № 1. – P. 49-59. doi: 10.1007/s42000-020-00216-8
146. Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: A cross-sectional study / M.A. Sanchez-Rodriguez, M. Zacarias-Flores, A. Arronte-Rosales, V.M. Mendoza-Nunez // *PLoS One.* – 2019. - Vol. 14, № 9. – P. 0214264. doi: 10.1371/journal.pone.0214264

147. Association of dietary AGEs with circulating AGEs, glycated LDL, IL-1 $\alpha$  and MCP-1 levels in type 2 diabetic patients / P.C. Chao, C.N. Huang, C.C. Hsu [et al.] // *Eur J Nutr.* – 2010. - Vol. 49, № 7. – P. 429-434. doi: 10.1007/s00394-010-0101-3
148. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia / N. V. Semenova, I. M. Madaeva, T. A. Bairova [et al.] // *Chronobiology International.* – 2018. – Vol. 35, № 8. – P. 1066-1076. doi: 10.1080/07420528.2018.1456447
149. Bah, T.M. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. T.M. Bah, J. Goodman, J.J. Iliff // *Neurotherapeutics.* – 2019. - Vol. 16, №3. – P. 554-568. doi: 10.1007/s13311-019-00769-6
150. Bahinipati, J. Ischemia modified albumin as a marker of oxidative stress in normal pregnancy / J. Bahinipati, P. C. Mohapatra // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* - 2016. - Vol. 10, № 9. – P. BC15 – BC17.
151. Beneficial effects of estrogens in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome / L. Zhang, X. Ou, T. Zhu, X. Lv // *Sleep Breath.* – 2020. - Vol. 24, № 1. – P. 7-13. doi: 10.1007/s11325-019-01896-2
152. Beyond detoxification: Pleiotropic functions of multiple glutathione S-transferase isoforms protect mice against a toxic electrophile / K.A. Behrens, L.A. Jania, J.N. Snouwaert [et al.] // *PLoS One.* – 2019. - Vol. 14, № 11. – P. e0225449. doi: 10.1371/journal.pone.0225449
153. Brown, M.K. The UPR and the anti-oxidant response: relevance to sleep and sleep loss / M.K. Brown, N. Naidoo // *Mol Neurobiol.* – 2010. - Vol. 42, № 2. - P. 103-113. doi: 10.1007/s12035-010-8114-8
154. Cagnacci, A. Role of melatonin in circadian rhythm at menopause / A. Cagnacci // *Climacteric.* – 2017. - Vol. 20, № 2. - P. 183. doi: 10.1080/13697137.2016.1253055
155. Cao, J.Y. Mechanisms of ferroptosis / J.Y. Cao, S.J. Dixon // *Cell Mol Life Sci.* – 2016. - Vol. 73, № 11-12. – P. 2195-2209. doi: 10.1007/s00018-016-2194-1

156. Cervellati, C. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases / C. Cervellati, C.M. Bergamini // *Clin Chem Lab Med.* – 2016. - Vol. 54, № 5. – P. 739-753. doi: 10.1515/cclm-2015-0807
157. Changes in lipid profile of postmenopausal women / K.R. Saha, M.M. Rahman, A.R. Paul [et al.] // *Mymensingh Med J.* – 2013. - Vol. 22, № 4. – P. 706-711.
158. Circulating oxidative stress parameters in pre- and post-menopausal healthy women and in women suffering from breast cancer treated or not with neoadjuvant chemotherapy / M.J. Ramírez-Exposito, E. Sanchez-Lopez, C. Cueto-Urena [et al.] // *Exp Gerontol.* – 2014. - Vol. 58. – P. 34-42. doi: 10.1016/j.exger.2014.07.006
159. Classifying oxidative stress by F2-isoprostane levels across human diseases: A meta-analysis / T.J. van't Erve, M.B. Kadiiska, S.J. London, R.P. Mason // *Redox Biol.* – 2017. - Vol. 12. – P. 582-599. doi: 10.1016/j.redox.2017.03.024
160. Comparative inhibition of yeast glutathione reductase by arsenicals and arsenothiols / M. Styblo, S.V. Serves, W.R. Cullen, D.J. Thomas // *Chem. Res. Toxicol.* – 1997. - Vol. 10. – P. 27-33.
161. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test / S.R. Lindheim, T.A. Buchanan, D.M. Duffy [et al.] // *J Soc Gynecol Investig.* – 1994. - Vol. 1, № 2. – P. 150-154. doi: 10.1177/107155769400100210
162. Coupling of lipoperoxidation reactions with changes in arterial blood pressure in hypertensive ISIAH rats under conditions of chronic stress / L.I. Kolesnikova, L.V. Rychkova, L.R. Kolesnikova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* - 2018. - Vol. 164, № 6. – P. 712-715.
163. Current understanding of ovarian aging / Q. Li, X. Geng, W. Zheng [et al.] // *Sci China Life Sci.* – 2012. - Vol. 55, № 8. – P. 659-669. doi: 10.1007/s11427-012-4352-5
164. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women / V.J. Victorino, C. Panis, F.C. Campos [et al.] // *Age (Dordr).* – 2013. – Vol. 35, № 4. – P. 1411-1421. doi: 10.1007/s11357-012-9431-9

165. Deponte, M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes / M. Deponte // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. - Vol. 1830. – № 5. – P. 3217-3266.
166. Doshi, S.B. The role of oxidative stress in menopause / S.B. Doshi, Agarwal A.J. // *Midlife Health.* – 2013. - Vol. 4, № 3. – P. 140-146. doi: 10.4103/0976-7800.118990
167. Effect of advanced glycation end products on nocturia or sleep disorders: A longitudinal study / S. Konishi, S. Hatakeyama, A. Imai [et al.] // *BJUI compass.* - 2022. - Vol. 3, № 2. – P. 162-168.
168. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial / A. Alonso-Fernandez, F. García-Río, M.A. Arias [et al.] // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64, № 7. – P. 581-586. doi: 10.1136/thx.2008.100537
169. Effects of exogenous melatonin on sleep quality and menopausal symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Yi, S. Wang, T. Wu [et al.] // *Menopause.* – 2021. - Vol. 28, № 6. – P. 717-725. doi: 10.1097/GME.0000000000001757
170. Effects of isoflavone on oxidative stress parameters and homocysteine in postmenopausal women complaining of insomnia / L.C. Brandao, H. Hachul, L.R. Bittencourt [et al.] // *Biol Res.* – 2009. - Vol. 42, № 3. – P. 281-287.
171. Effects of two-week sleep extension on glucose metabolism in chronically sleep-deprived individuals / A. So-Ngern, N. Chirakalwasan, S. Saetung [et al.] // *J Clin Sleep Med.* – 2019. - Vol. 15, № 5. – P. 711-718. doi: 10.5664/jcsm.7758
172. Eichling, P.S. Menopause related sleep disorders / P.S. Eichling, J. Sahni // *J Clin Sleep Med.* – 2005. - Vol. 1, № 3. – P. 291-300.
173. Erden-Inal, M. Age-related changes in the glutathione redox system / M. Erden-Inal, E. Sunal, G. Kanbak // *Cell Biochem Funct.* – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 61-66. doi: 10.1002/cbf.937
174. Escalante Gomez, C. HRT decreases DNA and lipid oxidation in postmenopausal women / C. Escalante Gomez, S. Quesada Mora // *Climacteric.* – 2013. - Vol. 16, № 1. – P. 104-110. doi: 10.3109/13697137.2012.660711

175. Evaluation of Salivary and Serum Total Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation in Postmenopausal Women / F. Zovari, H. Parsian, A. Bijani [et al.] // *Int J Dent.* – 2020. - Vol. 2020. – P. 8860467. doi: 10.1155/2020/8860467
176. Fibromyalgia, sleep disturbance and menopause: Is there a relationship? A literature review / R.C.A. Dias, J. Kulak Junior, E.H. Ferreira da Costa, R.M. Nisihara // *Int J Rheum Dis.* – 2019. - Vol. 22, № 11. – P. 1961-1971. doi: 10.1111/1756-185X.13713
177. Free-radical processes and the antioxidant system in the realization of the recovery function of sleep / A.A. Nekhoroshii, T.A. Shustanova, A.A. Burikov, A.V. Balytskaia // *Fiziol Cheloveka.* – 2009. - Vol. 35, № 4. – P. 71-75.
178. Froehle, A.W. Climate variables as predictors of basal metabolic rate: new equations / A.W. Froehle // *Am J Hum Biol.* – 2008. - Vol. 20, № 5. – P. 510-529. doi: 10.1002/ajhb.20769
179. Frolkis, V.V. Aging, antiaging, ontogenesis and periods of age development / V.V. Frolkis // *Gerontology.* – 1999. - Vol. 45, № 4. – P. 227-232. doi: 10.1159/000022092
180. Galano, A. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage / A. Galano, D.X. Tan, R.J. Reiter // *Molecules.* – 2018. - Vol. 23, № 3. – P. 530. doi: 10.3390/molecules23030530
181. Gaschler, M.M. Lipid peroxidation in cell death / M.M. Gaschler, B.R. Stockwell // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017. - Vol. 482, № 3. – P. 419-425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
182. Gava, G. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of menopause hormone therapy / G. Gava, I. Orsili, S. Alvisi // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, № 10. – P. 668. doi: 10.3390/medicina55100668
183. Glutathione and glutathione reductase: A boon in disguise for plant abiotic stress defense operations / S.S. Gill, N.A. Anjum, M. Hasanuzzaman [et al.] // *Plant Physiol. Biochem.* – 2013. - Vol. 70. – P. 204-212.

184. Glutathione compartmentalization and its role in glutathionylation and other regulatory processes of cellular pathways / A. Scire, L. Cianfruglia, C. Minelli [et al.] // *Biofactors*. – 2019. - Vol. 45, № 2. – P. 152-168. doi: 10.1002/biof.1476

185. Glutathione S-transferase  $\pi$ : potential role in antitumor therapy / S.C. Dong, H.H. Sha, X.Y. Xu // *Drug Des Devel Ther*. – 2018. - Vol. 12. – P. 3535 - 3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>

186. Gopalakrishnan, A. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress / A. Gopalakrishnan, L.L. Ji, C. Cirelli // *Sleep*. – 2004. - Vol. 27, № 1. – P. 27-35. doi: 10.1093/sleep/27.1.27

187. Gracia, C.R. Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms / C.R. Gracia, E.W. Freeman // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2018. - Vol. 45, № 4. – P. 585-597. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.002

188. Helmersson, J. Prostaglandin F(2 $\alpha$ ) metabolite and F(2)-isoprostane excretion rates in migraine / J. Helmersson, P. Mattsson, S. Basu // *Clin Sci (Lond)*. – 2002. - Vol. 102, № 1. – P. 39-43.

189. Hepatic effects of estrogen on plasma distribution of small dense low-density lipoprotein and free radical production in postmenopausal women / S. Nii, K. Shinohara, H. Matsushita [et al.] // *J Atheroscler Thromb*. – 2016. - Vol. 23, № 7. – P. 810-8. doi: 10.5551/jat.33175

190. Herasymchuk, N.M. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress / N.M. Herasymchuk // *Запорожский медицинский журнал*. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 853-859.

191. Hissin, P.J., Hilf, R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P.J. Hissin, R. Hilf // *Anal Biochem*. – 1976. - Vol. 74, № 1. – P. 214-226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2

192. Hohn, A. Protein oxidation in aging and the removal of oxidized proteins / A. Hohn, J. König, T. Grune // *J Proteomics*. – 2013. - Vol. 92. – P. 132-159. doi: 10.1016/j.jprot.2013.01.004

193. Hori, A. Body iron store as a predictor of oxidative DNA damage in healthy men and women / A. Hori, T. Mizoue, H. Kasai // *Cancer Sci.* – 2010. - Vol. 101, № 2. - P. 517-522. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01394.x
194. Humer, E. Metabolomics in Sleep, Insomnia and Sleep Apnea. E. Humer, C. Pieh, G. Brandmayr // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 19. – P. 7244. doi: 10.3390/ijms21197244
195. Ikeda-Sagara, M. Oxidative stress and sleep homeostasis / M. Ikeda-Sagara, M. Ikeda // *Nihon yakurigaku zasshi. Folia pharmacologica Japonica.* – 2007. - Vol. 129, № 6. P. 404-407. doi: 10.1254/fpj.129.404
196. Increased levels of circulating advanced glycation end-products in menopausal women with osteoporosis / D.H. Yang, T.I. Chiang, I.C Chang [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2014. - Vol. 11, № 5. – P. 453-460. doi: 10.7150/ijms.8172
197. Increased oxidative stress in hemodialysis patients with high risk for sleep apnea syndrome / P.S. Lim, W.C. Chen, M.Y. Wu [et al.] // *Blood Purif.* – 2009. - Vol. 28, № 2. – P. 144-149. doi: 10.1159/000227283
198. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea / S. Jelic, M. Padeletti, S.M. Kawut [et al.] // *Circulation.* – 2008. - Vol. 117, № 17. – P. 2270-2278. doi: 10.1161/circulationaha.107.741512
199. Inhibition of glutathione reductase by flavonoids. A structure-activity study / A.J. Elliott, S.A. Scheiber, C. Thomas, R.S. Pardini // *Biochem. Pharmacol.* – 1992. - Vol. 44, № 8. – P. 1603-1608.
200. Insomnia and the risk of breast cancer: The HUNT study / A. Sen, S. Opdahl, L.B. Strand [et al.] // *Psychosom Med.* – 2017. - Vol. 79, № 4. – P. 461-468. doi: 10.1097/PSY.0000000000000417
201. Insomnia in peri- and postmenopausal women: plasma lipids, lipid peroxidation and some antioxidant system parameters / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, S.I. Kolesnikov [et al.] // *Neuropsychiatry.* - 2018. - Vol. 8, № 5. - P. 1452-1460.
202. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity / G-H. Cai, J. Theorell-Haglöw,

C. Janson [et al.] // *Sleep Med.* – 2018. – Vol. 46. – P. 81-87. doi: 10.1016/j.sleep.2018.03.009

203. Iriskulov, B. U. Modern condition of the problem of lipid peroxide oxidation / B.U. Iriskulov // *Central Asian Journal of Medicine.* – 2019. - Vol. 2019, № 1. – P. 52-58.

204. Kander, M.C. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases / M.C. Kander, Y. Cui, Z. Liu // *J Cell Mol Med.* – 2017. - Vol. 21, № 5. – P. 1024-1032. doi: 10.1111/jcmm.13038

205. Kravitz, H.M. Sleep, Health, and Metabolism in Midlife Women and Menopause: Food for Thought // H.M. Kravitz, R. Kazlauskaitė, H. Joffe // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2018. - Vol. 45, № 4. – P. 679-694. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.008

206. Krystal, A.D. Insomnia in women / A.D. Krystal // *Clin Cornerstone.* – 2003. - Vol. 5, № 3. – P. 41-50. doi: 10.1016/s1098-3597(03)90034-2

207. Kuznetsov, V.V. Сон, старение, цереброваскулярная патология / V. V. Kuznetsov, L. A. Shevchenko // *The Journal of Neuroscience.* - 2019. - Vol. 7, № 1. – P. 15-20.

208. Laven J.S. Genetics of Early and Normal Menopause / J.S. Laven // *Semin Reprod Med.* – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 377-383. doi: 10.1055/s-0035-1567825

209. Liang, B. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia / B. Liang, Y.H. Li, H. Kong // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2018. - Vol. 17, № 18. – P. 2517-2522.

210. Lipid peroxidation and mitochondrial superoxide dismutase-2 gene in adolescents with essential hypertension / T.A. Bairova, S.I. Kolesnikov, L.I. Kolesnikova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* - 2015. - Vol. 158, № 2. - P. 181-184.

211. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS / E. Hopps, B. Canino, V. Calandrino [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* - 2014. - Vol. 18, № 24. – P. 3773-3778.



212. Lipid peroxidation depends on the clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with Insomnia / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, T.A. Bairova, S.I. [et al.] // *Chronobiology International*. – 2019. - Vol. 36, № 10. – P. 1399-1408. doi: 10.1080/07420528.2019.1647436
213. Lumsden, M.A. The evolution of the human menopause / M.A. Lumsden, J. Sassarini // *Climacteric*. – 2019. - Vol. 22, № 2. – P. 111-116. doi: 10.1080/13697137.2018.1547701
214. Mathangi, D.C. Effect of REM sleep deprivation on the antioxidant status in the brain of Wistar rats / D.C. Mathangi, R. Shyamala, A.S. Subhashini // *Ann Neurosci*. – 2012. - Vol. 19, № 4. – P. 161-164. doi: 10.5214/ans.0972.7531.190405
215. Matsubara, L.S. Age-related changes of glutathione content, glutathione reductase and glutathione peroxidase activity of human erythrocytes / L.S. Matsubara, P.E. Machado // *Braz J Med Biol Res*. – 1991. - Vol. 24, № 5. – P. 449-454.
216. McCarthy, M. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease / M. McCarthy, A.P. Raval // *J Neuroinflammation*. – 2020. - Vol. 17, № 1. – P. 1-14. doi: 10.1186/s12974-020-01998-9
217. McCarty M.F. Dietary glycine is rate-limiting for glutathione synthesis and may have broad potential for health protection / M.F. McCarty, J.H. O'Keefe, J.J. DiNicolantonio // *Ochsner J*. – 2018. - Vol. 18, № 1. - P. 81-87.
218. Melatonin and human mitochondrial diseases / R. Sharafati-Chaleshtori, H. Shirzad, M. Rafieian-Kopaei, A. Soltani // *J Res Med Sci*. – 2017. - Vol. 22, № 2. doi: 10.4103/1735-1995.199092
219. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs / I. Haimov, P. Lavie, M. Laudon [et al.] // *Sleep*. – 1995. - Vol. 18, № 7. – P. 598-603. doi: 10.1093/sleep/18.7.598
220. Melatonin successfully rescues the hippocampal molecular machinery and enhances anti-oxidative activity following early-life sleep deprivation injury / H.M. Chang, H.C. Lin, H.L. Cheng [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. - Vol. 10, № 5. – P. 774. doi: 10.3390/antiox10050774

221. Menopause as risk factor for oxidative stress / M.A. Sanchez-Rodríguez, M. Zacarías-Flores, A. Arronte-Rosales [et al.] // *Menopause*. – 2012. - Vol. 19, № 3. – P. 361-367. doi: 10.1097/gme.0b013e318229977d
222. Merhi, Z. Advanced glycation end-products: pathway of potentially significant pathophysiological and therapeutic relevance for metabolic syndrome in menopausal women / Z. Merhi // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2014. - Vol. 99, № 4. – P. 1146-1148. doi: 10.1210/jc.2013-4465
223. Molenaar, J.C. DNA-beschadiging en veroudering [DNA damage and aging] / J.C. Molenaar // *Ned Tijdschr Geneeskd*. - 2003. - Vol. 147, № 52. – P. 2578-2581.
224. Myo-inositol and melatonin in the menopausal transition / R. D'Anna, A. Santamaria, G. Giorgianni [et al.] // *Gynecol Endocrinol*. – 2017. - Vol. 33, № 4. – P. 279-282. doi: 10.1080/09513590.2016.1254613
225. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome / K. Christou, K. Kostikas, C. Pastaka [et al.] // *Sleep Med*. – 2009. - Vol. 10, № 1. – P. 87-94. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.011
226. Nikonov, V.V. Dicarbonyl stress: the hypothesis of cell damage in conditions of hypoxia. The trigger mechanism for the development of multiorgan dysfunction / V.V. Nikonov, S.V. Kursov, O.V. Biletskiy // *Emergency Medicine*. – 2017. - Vol. 4, № 83. - P. 78-85. doi: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107428
227. Nowakowski, S. Cognitive behavioral therapy for insomnia and women's health: sex as a biological variable / S. Nowakowski, J.M. Meers // *Sleep Med Clin*. - 2019. - Vol. 14, № 2. – P. 185-197. doi: 10.1016/j.jsmc.2019.01.002
228. Oakley, A. J. Glutathione transferases: a structural perspective / A.J. Oakley // *Drug Metabolism Reviews*. - 2011. - Vol. 43. - P. 138-151.
229. Obstructive sleep apnea and cerebral white matter change: a systematic review and meta-analysis / B.L. Ho, P.T. Tseng, C.L. Lai [et al.] // *J Neurol*. – 2018. - Vol. 265, № 7. – P. 1643-1653. doi: 10.1007/s00415-018-8895-7

230. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels / E. Vatansever, E. Surmen-Gur, A. Ursavas, M. Karadag // *Sleep Breath.* – 2011. - Vol. 15, № 3. - P. 275-282. doi: 10.1007/s11325-010-0378-8

231. Omega Class Glutathione S-Transferase: Antioxidant Enzyme in Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases / Y. Kim, S.J. Cha, H.J. Choi, K. Kim // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. - Vol. 2017. – P. 5049532. doi: 10.1155/2017/5049532

232. OSA syndrome and sleep structure in climacteric women in East Siberia: ethnic aspect / I.M. Madaeva, N.V. Semenova, O.N. Berdina, L.I. Kolesnikova // *Chest.* – 2019. – Vol. 155. № 4. – P. 307. – DOI 10.1016/j.chest.2019.02.298

233. Overnight urinary isoprostanes as a marker of oxidative stress in obstructive sleep apnoea / C.D. Turnbull, I. Akoumianakis, C. Antoniadis, J.R. Stradling // *Eur Respir J.* – 2017. - Vol. 49, № 2. doi: 10.1183/13993003.01787-2016

234. Owens, J.F. Sleep disturbance in healthy middle-aged women / J.F. Owens, K.A. Matthews // *Maturitas.* - 1998. - Vol. 30, № 1. - P. 41–50.

235. Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status: a study on 2507 healthy people / M. Nakano, Y. Kawanishi, S. Kamohara [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2003. - Vol. 35, № 7. – P. 826-832.

236. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases / N.T. Moldogazieva, I.M. Mokhosoev, T.I. Mel'nikova [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. - Vol. 2019. – P. 3085756. doi: 10.1155/2019/3085756

237. Oxidative stress and catalase gene / O.A. Ershova, T.A. Bairova, S.I. Kolesnikov [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* - 2016. - Vol. 161, № 3. - P. 400-403.

238. Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: Existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss / G. Bonaccorsi, I. Piva, P. Greco, C. Cervellati // *Indian J Med Res.* – 2018. - Vol. 147, №4. – P. 341-351. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_524\_18

239. Oxidative stress biomarkers and lifestyles in Japanese healthy people / N. Sakano, D.H. Wang, N. Takahashi [et al.] // *J Clin Biochem Nutr.* – 2009. - Vol. 44, № 2. – P. 185-195.
240. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / D. Passali, G. Corallo, S. Yaremchuk [et al.] // *Acta Otorhinolaryngology Italian.* – 2015. – Vol. 35, № 6. – P. 420–425.
241. Oxidative stress in patients with primary insomnia / M. Gulec, H. Ozkol, Y. Selvi [et al.] // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2012. – Vol. 37, № 2. – P. 247–251.
242. Oxidative stress in women with perimenopausal symptoms / I. Zitnanova, M. Rakovan, Z. Paduchova [et al.] // *Menopause.* – 2011. - Vol. 18, № 11. – P. 1249-1255. doi: 10.1097/gme.0b013e318224fa3d
243. Oxidative Stress: An Effective Prognostic Tool for an Early Detection of Cardiovascular Disease in Menopausal Women / J. Amrita, M. Mahajan, A.J. Bhanwer, G. Mohan // *Biochem Res Int.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-7. doi: 10.1155/2016/6157605
244. Parameters of Oxidative Stress in Reproductive and Postmenopausal Mexican Women / A. Montoya-Estrada, K.G. Velázquez-Yescas, D.B. Veruete-Bedolla [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. - Vol. 17, № 5. – P. 1492. doi: 10.3390/ijerph17051492
245. Parp1 promotes sleep, which enhances DNA repair in neurons / D. Zada, Y. Sela, N. Matosevich [et al.] // *Molecular Cell.* – 2021. – Vol. 81, № 24. – P. 4979-4993.
246. Pertynska-Marczewska, M. Aging ovary and the role for advanced glycation end products / M. Pertynska-Marczewska, E. Diamanti-Kandarakis // *Menopause.* – 2017. - Vol. 24, № 3. – P. 345-351. doi: 10.1097/GME.0000000000000755
247. Pertynska-Marczewska, M. Relationship of advanced glycation end products with cardiovascular disease in menopausal women / M. Pertynska-Marczewska, Z. Merhi // *Reprod Sci.* – 2015. - Vol. 22, № 7. – P. 774-782. doi: 10.1177/1933719114549845

248. Polac, I. Oxidative stress measured by carbonyl groups level in postmenopausal women after oral and transdermal hormone therapy / I. Polac, M. Borowiecka, A. Wilamowska, P. Nowak // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2012. - Vol. 38, № 9. – P. 1177-1181. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01842.x

249. Polotsky, H.N. Metabolic implications of menopause / H.N. Polotsky, A.J. Polotsky // *Semin Reprod Med.* – 2010. - Vol. 28, № 5. – P. 426-434. doi: 10.1055/s-0030-1262902

250. Postmenopausal hormone replacement therapy use decreases oxidative protein damage / A. Telci, U. Cakatay, S.E. Akhan [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2002. - Vol. 54, № 2. P. - 88-93. doi: 10.1159/000067718

251. Prevalence of glutathione s-transferase genes some polymorphisms in menopausal women of two ethnic groups with insomnia / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, K.D. Ievleva [et al.] // *Maturitas.* – 2019. – Vol. 124. – P. 163. – doi: 10.1016/j.maturitas.2019.04.145.

252. Qualitative and quantitative approaches in the dose-response assessment of genotoxic carcinogens / S. Fukushima, M. Gi, A. Kakehashi [et al.] // *Mutagenesis.* – 2016. - Vol. 31, № 3. – P. 341-346. doi: 10.1093/mutage/gev049

253. Razygraev, A.V. Significance of glutathione peroxidases in endometrium function facts, hypotheses and research perspectives / A.V. Razygraev, M.O. Matrosova, I.A. Titovich // *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* – 2017. - Vol. 66, № 2. - P. 104 – 111. doi: 10.17816/JOWD662104-111

254. Reimund E. The free radical flux theory of sleep / E. Reimund // *Med Hypotheses.* – 1994. - Vol. 43, № 4. – P. 231-233. doi: 10.1016/0306-9877(94)90071-x

255. Relationship between urinary 15-F2t-isoprostane and 8-oxodeoxyguanosine levels and breast cancer risk / P. Jr. Rossner, M.D. Gammon, M.B. Terry [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006. - Vol. 15, № 4. – P. 639-644. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0554

256. Reutrakul, S. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review / S. Reutrakul, B. Mokhlesi // *Chest.* – 2017. - Vol. 152, № 5. – P. 1070-1086. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.009

257. Role of active site tyrosine residues in catalysis by human glutathione reductase / R.L. Krauth-Siegel, L.D. Arscott, A. Schonleben-Janás [et al.] // *Biochemistry*. – 1998. - Vol. 37. – P. 13968-13977.
258. Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: A perspective / S. Kumar, K. Lata, S. Mukhopadhyay, T.K. Mukherjee / *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* – 2010. - Vol. 1800. – P. 1127–1135. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.04.011
259. Semenova, N.V. Clock Gene, Melatonin, and the Sleep–Wake Cycle / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, L.I. Kolesnikova // *Russian Journal of Genetics*. – 2021. – Vol. 57, № 3. – C. 251-257.
260. Semenova, N.V. Insomnia in menopausal women: racial differences / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, L.I. Kolesnikova // *Maturitas*. – 2019. – Vol. 124. – P. 165. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.04.149
261. Serum advanced glycation end products (AGEs) are associated with insulin resistance / K.C. Tan, S.W. Shiu, Y. Wong, X. Tam // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2011. - Vol. 27, № 5. – P. 488-492. doi: 10.1002/dmrr.1188
262. Serum lipid profile changes during the menopausal transition in Chinese women: a community-based cohort study / J.L. Zhou, S.Q. Lin, Y. Shen [et al.] // *Menopause*. – 2010. - Vol. 17, № 5. – P. 997-1003. doi: 10.1097/gme.0b013e3181dbdc30
263. Short-term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior / L. Ramanathan, S. Hu, S.A. Frautschy, J.M. Siegel // *Behav Brain Res*. – 2010. - Vol. 207, № 2. – P. 305-309. doi: 10.1016/j.bbr.2009.10.014
264. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem / L. Ramanathan, C.S. Gulyani, R. Nienhuis, J.M. Siegel // *Neuroreport*. – 2002. - Vol. 13, № 11. – P. 1387-1390. doi: 10.1097/00001756-200208070-00007

265. Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels / V. D'Almeida, L.L. Lobo, D.C. Hipolide [et al.] // *Neuroreport*. – 1998. Vol. 9, № 12. – P. 2853-2856. doi: 10.1097/00001756-199808240-00031
266. Sleep disruption elevates oxidative stress in parvalbumin-positive cells of the rat cerebral cortex / J.H. Harkness, P.N. Bushana, R.P. Todd [et al.] // *Sleep*. – 2019. - Vol. 42, № 1. – P. - zsy201. doi: 10.1093/sleep/zsy201
267. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia / H. Hachul de Campos, L. C. Brandao, V. D'Almeida [et al.] // *Climacteric*. - 2006. - Vol. 9, № 4. – P. 312-319.
268. Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women / A.D. Krystal, J. Edinger, W. Wohlgenuth, G.R. Marsh // *Sleep Med. Rev.* - 1998. - Vol. 2, № 4. - P. 243–253.
269. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges / F.C. Baker, M. de Zambotti, I.M. Colrain, B. Bei // *Nat Sci Sleep*. – 2018. - Vol. 10. - P. 73-95. doi: 10.2147/NSS.S125807
270. Spielman, A.J. A behavioral perspective on insomnia treatment / A.J. Spielman, L.S. Caruso, P.B. Glovinsky // *Psychiatr Clin North Am.* – 1987. - Vol. 10, № 4. – P. 541-553.
271. Stadtman, E. R. Protein oxidation and aging / E. R. Stadtman // *Free radical research* - 2006. - Vol. 40, № 12. – P. 1250-1258.
272. Stevenson, J.C. Cardiovascular Risk in Perimenopausal Women / J.C. Stevenson, S. Tsiligiannis, N. Panay // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2019. - Vol. 17, № 6. – P. 591-594. doi: 10.2174/1570161116666181002145340
273. Stuenkel, C.A. Vasomotor and related menopause symptoms / C.A. Stuenkel // *Clin Obstet Gynecol.* – 2018. - Vol. 61, № 3. – P. 433-446. doi: 10.1097/GRF.0000000000000385
274. Takahashi, M. Effect of age and menopause on serum concentrations of pentosidine, an advanced glycation end product / M. Takahashi, M. Oikawa, A. Nagano // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2000. - Vol. 55, № 3. – P. 137-140. doi: 10.1093/gerona/55.3.m137

275. Tandogan, B. The inhibition kinetics of yeast glutathione reductase by some metal ions / B. Tandoğan, N.N. Ulusu // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2007. - Vol. 22, № 4. – P. 489-495.

276. Tenkorang, M.A. Sex-related differences in oxidative stress and neurodegeneration / M.A. Tenkorang, B. Snyder, R.L. Cunningham // *Steroids.* – 2018. - Vol. 133. – P. 21-27. doi: 10.1016/j.steroids.2017.12.010

277. The 8-hydroxydeoxyguanosine concentrations according to hormone therapy and S326C polymorphism of OGG1 gene in postmenopausal women / H. Kim, S.Y. Ku, J.W. Kang [et al.] // *Mol Genet Metab.* – 2011. - Vol. 104, № 4. P. - 644-647. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.016

278. The alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex in neurodegeneration / G.E. Gibson, L.C. Park, K.F. Sheu [et al] // *Neurochemistry International.* – 2000. - Vol. 36. – P. 97-112. doi: 10.1016/s0197-0186(99)00114-x

279. The assessment of oxidative stress intensity in adolescents with obesity by the integral index / M.A. Darenskaya, O.A. Gavrilova, L.V. Rychkova // *International Journal of Biomedicine.* – 2018. - Vol. 8, №1. – P. 37-41.

280. The effect of long-term melatonin supplementation on psychosomatic disorders in postmenopausal women / C. Chojnacki, A. Kaczka, A. Gasiorowska [et al.] // *J Physiol Pharmacol.* – 2018. - Vol. 69, № 2. doi: 10.26402/jpp.2018.2.15

281. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats / C. Suer, N. Dolu, A.S. Artis [et al.] // *Neurosci Res.* – 2011. - Vol. 70, № 1. – P. 71-77. doi: 10.1016/j.neures.2011.01.008

282. The fine-tuning of TRAF2–GSTP1-1 interaction: effect of ligand binding and in situ detection of the complex / A. De Luca, G. Mei, N. Rosato [et al.] // *Cell death & disease.* – 2014. - Vol. 5, № 1. - P. 1015. doi: 10.1038/cddis.2013.529

283. The ligandin (non-substrate) binding site of human Pi class glutathione transferase is located in the electrophile binding site (H-site) / A.J. Oakley, M. Lo Bello, M. Nuccetelli [et al.] // *J Mol Biol.* – 1999. - Vol. 291, № 4. – P. 913-926. doi: 10.1006/jmbi.1999.3029



284. The multiple protective roles and molecular mechanisms of melatonin and its precursor N-acetylserotonin in targeting brain injury and liver damage and in maintaining bone health / C. Luo, Q. Yang, Y. Liu [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2019. - Vol. 130. – P. 215-233. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.402

285. The relationship between mood and sleep in different female reproductive states / E. Toffol, N. Kalleinen, A.S. Urrila [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2014. - Vol. 14, № 1. – P. 1-13. doi: 10.1186/1471-244X-14-177

286. The relationship between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease / A. Andrade, O.M. Bubu, A.W. Varga, R.S. Osorio // *J Alzheimers Dis.* – 2018. - Vol. 64, № 1. - P. 255-270. doi: 10.3233/JAD-179936

287. The role of glyoxalase in glycation and carbonyl stress induced metabolic disorders / M. Saeed, M.A. Kausar, R. Singh [et al.] // *Curr Protein Pept Sci.* – 2020. - Vol. 21, № 9. – P. 846-859. doi: 10.2174/1389203721666200505101734

288. The short-term effects of soybean intake on oxidative and carbonyl stress in men and women / P. Celec, J. Hodosy, R. Palffy [et al.] // *Molecules.* – 2013. - Vol. 18, № 5. – P. 5190-200. doi: 10.3390/molecules18055190.

289. The value of melatonin supplementation in postmenopausal women with *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia / C. Chojnacki, M. Mędrek-Socha, P. Konrad [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2020. - Vol. 20, № 1. – P. 1-6. doi: 10.1186/s12905-020-01117-z

290. Thioredoxin reductase and its inhibitors / F. Saccoccia, F. Angelucci, G. Boumis [et al.] // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2014. - Vol. 15. – P. 621-646.

291. Trends in oxidative aging theories / F.L. Muller, M.S. Lustgarten, Y. Jang [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2007. - Vol. 43, № 4. – P. 477-503. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.034

292. Wang, L. Sexual dimorphism in glutathione metabolism and glutathione-dependent responses / L. Wang, Y.J. Ahn, R. Asmis // *Redox Biol.* – 2020. - Vol. 31. – P. 101410. doi: 10.1016/j.redox.2019.101410

293. Wang, N. Lipid profile comparison between pre-and post-menopausal women / N. Wang, M.Z. Qin, J. Cui // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. – 2016. – Vol. 44, № 9. – P. 799-804.

294. Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, R. Ren, F. Lei [et al.] // *Sleep Med Rev*. – 2019. - Vol. 45. – P. 1-17. doi: 10.1016/j.smrv.2019.01.004

295. Xu, Q. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis / Q. Xu, C.P. Lang // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21, № 12. – P. 1301–1318.

296. Yamagishi, S. Evaluation of tissue accumulation levels of advanced glycation end products by skin autofluorescence: A novel marker of vascular complications in high-risk patients for cardiovascular disease / S. Yamagishi, K. Fukami, T. Matsui // *Int J Cardiol*. – 2015. - Vol. 185. – P. 263-268. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.167